

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

(Direktor Univ.-Prof. Dr. K. Hahnenkamp)

der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Thema:            Untersuchung zum Ursprung der Skalpantworten nach  
transkutaner elektrischer Vagusnervstimulation

Inaugural-Dissertation zur  
Erlangung des akademischen Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2018

vorgelegt von Bianca Leutzow  
geb. am 25. Dezember 1982  
in Frankfurt (Oder)

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Taras Usichenko

2. Gutachter: Prof. Dr. phil. Mathias Weymar

Ort, Raum: DZ 7, Sauerbruchstr. Greifswald, Seminarraum J 02.15

Tag der Disputation: 21. Januar 2019

# Untersuchung zum Ursprung der Skalpantworten nach transkutaner elektrischer Vagusnervstimulation

Inhaltsangabe	Seite
<b>1. Einleitung</b>	5
<b>2. Literaturübersicht</b>	6
2.1. Kurze Geschichte der Vagusstimulation (VNS)	6
2.2. Invasive Vagusstimulation (iVNS)	7
2.3. Nichtinvasive, transkutane Vagusstimulation (tVNS)	8
2.3.1. Experimentelle Untersuchungen zum Wirkmechanismus der transkutanen Vagusstimulation	10
2.3.1.1. Analgetische Effekte der transkutanen Vagusstimulation bei gesunden Probanden	10
2.3.1.2. Effekte der transkutanen Vagusstimulation auf den Herzrhythmus	11
2.3.1.3. Bildgebende Untersuchungen zu den Effekten der Vagusstimulation	14
2.3.2. Klinische Studien zur Wirksamkeit der transkutanen Vagusstimulation	17
2.3.3. Ohrakupunktur als empirisch eingesetzte nichtinvasive Nervenstimulation	19
2.4. Nichtinvasive Vagusstimulation als diagnostische Methode	21
2.5. Grundlagen	23
2.5.1. Anatomische Grundlagen	23
2.5.1.1. Nervus vagus	23
2.5.1.2. Ramus auricularis nervi vagi	25
2.5.1.3. Aufbau und Innervation des Ohres	26
2.5.2. Technische Grundlagen	28
2.5.2.1. Sensorisch evozierte Potentiale allgemein und unter Narkose	28
2.5.2.2. 10-20-System	30
<b>3. Fragestellung</b>	31
3.1. Ziel der Arbeit	31
3.2. Aufgaben	31
<b>4. Material und Methoden</b>	32
4.1. Studiendesign	32
4.2. Material	32
4.3. Probanden	33

4.4. Aufzeichnung der evozierten Potentiale	34
4.4.1. Ablauf der Relaxationsstudie	34
4.4.2. Ablauf der Probandenstudien mit subkutaner und topischer Lidocainblockade sowie subkutaner NaCl-Injektion	35
4.5. Endpunkte und Statistik	36
<b>5. Ergebnisse</b>	37
5.1. Relaxationsstudie	37
5.2. Probandenstudien mit subkutaner Lidocain- und topischer EMLA-Blockade sowie subkutaner NaCl-Injektion	39
5.2.1. Subkutane Lidocainblockade und NaCl-Injektion	39
5.2.2. Topische EMLA-Blockade	44
<b>6. Diskussion</b>	50
<b>7. Zusammenfassung</b>	62
<b>8. Literatur</b>	63
<b>9. Eidesstattliche Erklärung</b>	72
<b>10. Publikationen</b>	73
<b>11. Danksagung</b>	74

# 1. Einleitung

Die klinischen Effekte der Vagusstimulation rückten in den vergangenen 30 Jahren zunehmend in den Fokus der Forschung. Nach der Zulassung als Therapieoption bei ansonsten therapieresistenter Epilepsie ergaben sich immer neue Hinweise für weitere Indikationen, so zum Beispiel bei Depression und Angststörungen. Dabei besteht jedoch das Problem, dass die Implantation des Stimulationsgerätes mit zwar geringen aber eben doch Risiken verbunden ist, so dass auch alternative Möglichkeiten der Vagusstimulation untersucht werden. Eine dieser Optionen ist die Stimulation an der einzigen kutanen Repräsentation des Nervus vagus im Ohr, dem Ramus auricularis nervi vagi.

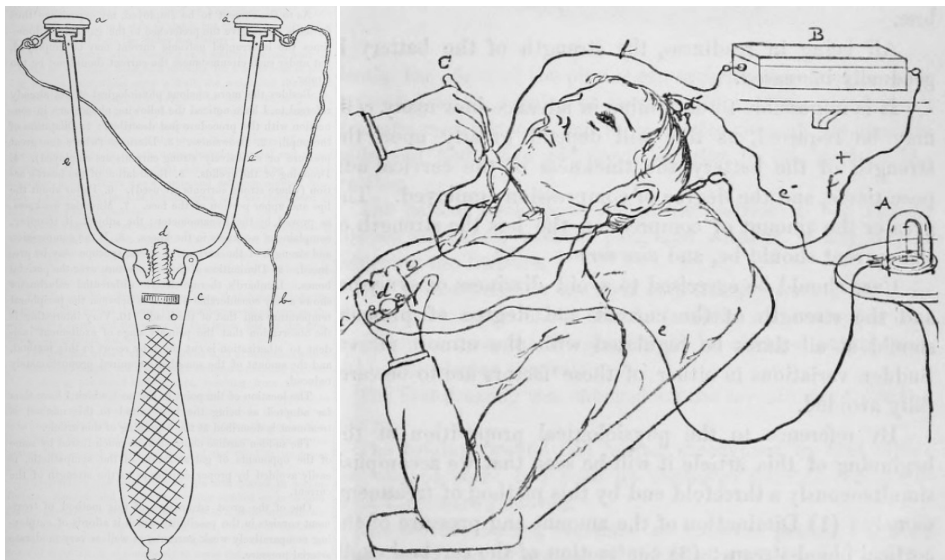
Vor der Therapie steht natürlich immer die Diagnostik, so dass es nur konsequent erschien auch nach der Möglichkeit einer diagnostischen Nutzung insbesondere dieses Hautastes des Nervus vagus zu suchen. Diesem Ziel schien eine Würzburger Arbeitsgruppe im Jahre 2003 ein Stück näher gekommen zu sein, als sie erstmals ihre Ergebnisse der Aufzeichnung evozierter Potentiale nach elektrischer Stimulation der Innenseite des Tragus vorstellten. Ein nicht unerhebliches Problem bei der Aufzeichnung und Interpretation evozierter Potentiale ist jedoch die Verunreinigung der neurogenen Antworten durch Muskelartefakte. Bisher wurde noch kein eindeutiger Beweis für die neuronale Herkunft der beschriebenen Potentiale erbracht.

Ziel der vorliegenden Studie war somit zunächst die Reproduktion dieser Potentiale an wachen und narkotisierten Patienten und daraufhin deren artefaktfreie Ableitung unter Ausschaltung der Muskelaktivität (Vollrelaxation) an narkotisierten Patienten. Daran schlossen sich weitere Untersuchungen zur Klärung der Herkunft dieses Phänomens an gesunden Probanden an. Diese beinhalteten die subkutane und topische Lidocainblockade sowie die subkutane NaCl-Injektion am Stimulationsort.

## 2. Literaturübersicht

### 2.1. Kurze Geschichte der Vagusstimulation

Die Geschichte der Vagusstimulation begann bereits Ende des 19. Jahrhunderts, als James L. Corning, ein amerikanischer Neurologe, feststellte, dass manuelle Kompression der A. carotis epileptische Anfälle zu beenden vermag. Er entwickelte eine sogenannte „Carotisgabel“, welche beiderseits Druck auf die A. carotis ausübte und auch an eine Stromquelle angeschlossen werden konnte. (Abb. 1) Er ging allerdings von anderen als heutzutage angenommenen, dem Therapieerfolg zugrunde liegenden Wirkmechanismen aus und vermutete einen übermäßigen zerebralen Blutfluss als Ursache der Anfälle, welche durch die Kompression der A. carotis und die darauf folgende Absenkung von Herzfrequenz und Auswurfleistung unterdrückt würden. Seine Entdeckung geriet in Vergessenheit. (1, 2)



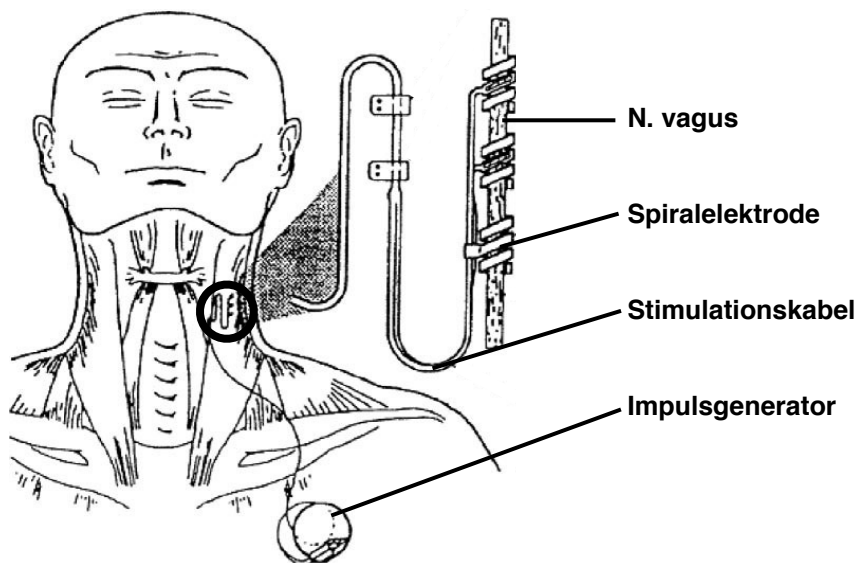
**Abb. 1 Corning's „Carotisgabel“, Aufbau und Darstellung der Anwendung.**  
(aus Corning J. *Electrization of the sympathetic and pneumogastric nerves, with simultaneous bilateral compression of the carotids.* New York Med J. 1884;39:212-215.)

Ende der 1930er Jahre rückte der N. vagus wieder ins Blickfeld der Forschung, als beobachtet wurde, dass dessen Stimulation zu Veränderungen im EEG von Katzen und, einige Jahre später, Primaten führt. 1985 schließlich postulierte der Neurophysiologe Jacob Zabara ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen, dass VNS hilfreich bei der Kontrolle von epileptischen Anfällen sein könnte. Die invasive Vagusstimulation (iVNS) wurde seitdem intensiver erforscht und erwies sich als wirksame Therapie bei medikamentenresistenter Epilepsie. Die erste Implantation eines VNS-Systems erfolgte 1988. (1) Kommerzielle Systeme sind seit 1994 in Europa und 1997 in den USA

erhältlich. (3) In jenem Jahr erfolgte die Zulassung für diese Indikation durch die FDA (Food and Drug Administration). Als vermeintliche Nebenwirkung trat dabei bei einigen Patienten eine deutliche Stimmungsverbesserung auf, so dass auch die Wirkung der iVNS auf Patienten mit Depressionen untersucht wurde und schließlich zur Zulassung als Therapieoption bei medikamentenresistenter Major Depression führte. (3) 2001 in Europa und 2005 durch die FDA in den Vereinigten Staaten. Weitere mögliche Indikation folgten aus neurophysiologischen Überlegungen, so zum Beispiel krankhaftes Übergewicht, Schmerzen und Angst. (3)

## 2.2. Invasive Vagusstimulation

Die Therapiemethode der iVNS erfordert jedoch die Implantation eines Generators mit den dazugehörigen Elektroden. Dazu wird in einem chirurgischen Eingriff unter Vollnarkose der linke N. vagus im Halsbereich dargestellt und mit den Elektroden umwickelt. Zum Einsetzen des Generators wird auf der linken Thoraxseite eine subkutane Tasche über der Pektoralisfaszie gebildet und die Elektrodendrähte unter der Haut dorthin geführt. (Abb. 2) Es folgen Hautverschluss und Funktionstest. (4)



**Abb. 2 Schematische Abbildung der invasiven Vagusstimulation. (nach 4)**

Ernsthafte Komplikationen (Tab. 1) sind selten, können sich jedoch bereits beim Präparieren des N. vagus ergeben, wenn die umliegenden Gefäße, A. carotis und V. jugularis interna oder die Trachea verletzt werden. Auch die Narkoseführung ist durch die multiple antiepileptische Medikation sowie die schwer kontrollierbaren Anfälle erschwert. Im weiteren Verlauf kann es zu Wundinfektionen, Hämatomen (besonders gefährlich im Bereich der Trachea), Elektrodendislokationen und Fehlfunktionen des elektronischen Equipments kommen, welche ebenso wie Batteriewechsel

erneute chirurgische Eingriffe erforderlich machen. Weiterhin sind Läsionen des N. vagus mit folgenden Beeinträchtigungen an den Stimmbändern, Heiserkeit und Dyspnoe beschrieben. (4) Der linke N. vagus wird bevorzugt, da er weniger efferente Fasern zum Herzen führt (4) und weniger Einfluß auf die Herzfrequenz hat. (1) Theoretisch sollen so weniger ernsthafte Komplikationen des Herzens auftreten. Jedoch sind für die initiale Stimulationsphase vereinzelt bradykarde Ereignisse (Bradykardie, AV-Block, Asystolie) beschrieben. (4) Ebenso ist bei einigen Patienten, die an obstruktiver Schlafapnoe leiden, im Schlaf während der Stimulationsphasen eine Reduktion des Luftstromes aufgetreten. (4)

<b>Tab. 1 Nachteile der invasiven Vagusstimulation</b>
Operationskomplikationen (Wundinfektion, Gefäß- u. Tracheaverletzung)
Läsionen des N. vagus (mit Heiserkeit, Dyspnoe)
erhöhtes Narkoserisiko durch Polypharmazie (multiple Antiepileptika)
Folgeeingriffe für Batteriewechsel, bei Fehlfunktionen u. Dislokationen
kardiale Ereignisse möglich (bradykarde Herzrhythmusstörungen)

Die Stimulationsparameter der iVNS werden an den jeweiligen Patienten angepaßt. Insbesondere die Stromstärke kann nur langsam erhöht werden. Übliche Parameter umfassen einen Impuls von 1 bis 2 mA Stärke bei einer Dauer von 0,5 ms und einer Stimulationsfrequenz von 20-30 Hz. Diese wird in Serien von 30 s alle fünf Minuten abgegeben. (4) Stimulationsfrequenzen von 50 Hz und darüber führen zu irreversiblen Nervenschäden. (1) Bei einer schwachen Stimulation ab einer Impulsstärke von 0,02 bis 0,2 mA werden im wesentlichen A-Fasern aktiviert, ab ca. 0,04 bis 0,6 mA B-Fasern. Dies führt zu einer Synchronisation des EEG. (1) Mit einer intensiven Stimulation ab 2 mA erreicht man C-Fasern und sieht eine Desynchronisation im EEG. (1) Die antiepileptische Wirkung beim Menschen wird vor allem der Stimulation von A- und B-Fasern zugeschrieben. (2)

### **2.3. Nichtinvasive transkutane Vagusstimulation (tVNS)**

Bezugnehmend auf die zahlreichen Nachteile der iVNS und unter dem Verweis auf Erfolge in der Bekämpfung epileptischer Anfälle durch Akupunktur, schlug der pädiatrische Neurochirurg Enrique Ventureyra im Jahr 2000 die Möglichkeit transkutaner elektrischer Stimulation zur Anfallskontrolle vor. (5) Dieser alternative Zugangsweg zum N. vagus über dessen Repräsentation am Ohr wurde in der Folge sowohl in experimentellen als auch klinischen Studien für zahlreiche weitere Indikationen untersucht. Ziel war und ist es die Wirksamkeit der Therapie bei diesen Indikationen nachzuweisen

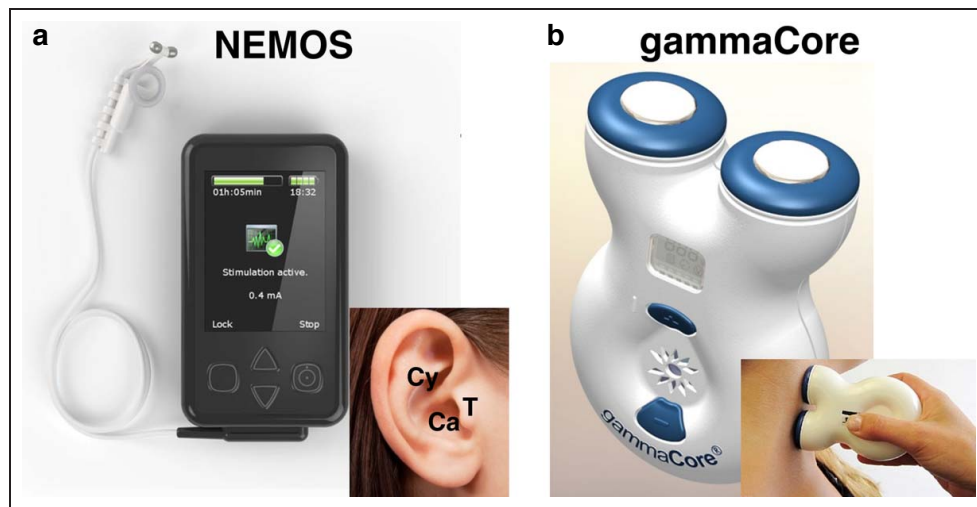


sowie den Wirkmechanismus aufzuklären. Bisher ist, unterstützt durch die bildgebenden Studien (siehe Abschnitt 2.3.1.3.), davon auszugehen, dass sowohl tVNS als auch Ohrakupunktur dieselben Wege nehmen (6) und die Signale via Ramus auricularis nervi vagi (RANV) zum Nucleus tractus solitarii gesendet und von dort zu nachgeschalteten Regionen, unter anderem zu Locus coeruleus, Nucleus parabrachialis, Thalamus und Limbischen System, weitergeleitet werden. Dort sollen sie die Freisetzung verschiedener Neurotransmitter, wie zum Beispiel Noradrenalin und Serotonin bewirken. (7) Über den Ncl. dorsalis n. vagi und Aktivierung des sogenannten Cholinergic antiinflammatory pathway soll eine Modulation der peripheren Immunantwort erfolgen, dergestalt, dass es zu einer signifikanten Reduktion verschiedener proinflammatorischer Cyto- und Chemokine im Blut kommt. (8)

Eine weitere Frage die sich stellt ist, über welche Nervenfasertypen die Wirkung vermittelt wird. Dies ist grundlegend zur Klärung der optimalen Therapieparameter, das heißt Stimulationsfrequenz und -dauer, Impulsbreite und Stromstärke, für den gewünschten Effekt. Untersuchungen zur invasiven Vagusstimulation bei therapierefraktären epileptischen Anfällen gehen von einer hauptsächlich Aktivierung dicker myelinisierter A- und B-Fasern aus. (9) Der RANV ist ein sensibler Ast und vermittelt somit Berührungsempfindungen. Die Empfindungen von Probanden und Patienten während der Stimulation, ein Kribbelgefühl, sprechen für die Aktivierung von A $\beta$ -Fasern. (10)

Neben der transkutanen Stimulation des vagalen Innervationsgebietes des Ohres (Abb. 3(a)) etabliert sich zunehmend eine Methode der transkutanen Vagusstimulation am Hals. (Abb. 3(b)) Diese wird vor allem zur Behandlung verschiedener Kopfschmerzarten untersucht. (2) So zeigten Silberstein et al. in einer großen zweiphasigen Studie mit einmonatigem randomisiert-Sham-kontrolliertem doppel-blindem und dreimonatigem offenem Abschnitt an 150 Patienten mit episodischem oder chronischem Clusterkopfschmerz ein Ansprechen auf die Stimulation in der doppel-blinden Phase vor allem für Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz. Erfolgreiches Ansprechen wurde definiert als eine Schmerzintensität von 0 oder 1 auf einer 5-Punkt-Skala eine Viertelstunde nach Beginn der Behandlung und keinen zusätzlichen Gebrauch von Analgetika innerhalb der ersten Stunde während der ersten Schmerzattacke. Bei Patienten mit episodischem Clusterkopfschmerz betrug sie 34,2%, für die Shamstimulation hingegen 10,6%. Patienten bei chronischem Clusterkopfschmerz erfuhren durch die Verumstimulation in 13,6% eine Linderung vs. 23,1% nach Shamstimulation. Ursachen hierfür wurden unter anderem in einer zu kurzen Zeit bis zur Erfassung der Schmerzwerte und unterschiedlichen Gehirnphysiologie der beiden Schmerzarten

gesehen. In der offenen Phase ähnelte sich das Ansprechen in den beiden Patientenpopulationen (29,4% beim episodischen vs. 35,4% beim chronischen Clusterkopfschmerz). Dies könnte möglicherweise ein protektiver Effekt der fortgeführten VNS sein. (11)



**Abb. 3 Moderne Geräte zur nichtinvasiven Vagusstimulation an Ohr (a) und Hals (b). (aus 2)**

### **2.3.1. Experimentelle Untersuchungen zum Wirkmechanismus der transkutanen Vagusstimulation**

Die Aufklärung des Wirkmechanismus der tVNS wurde von verschiedenen Seiten aus in Angriff genommen und ist bisher noch nicht abgeschlossen. Viele Arbeitsgruppen beschäftigen sich mit der Evaluierung der Effekte der aurikulären elektrischen Stimulation, so unter anderem mit den analgetischen Effekten und den Wirkungen auf die Kreislauffunktion. Andere Forschungsarbeiten näherten sich dem Thema anhand bildgebender Verfahren, unter anderem mit der funktionellen MRT (fMRT). Im Folgenden soll hierüber ein kleiner Überblick gegeben werden.

#### **2.3.1.1. Analgetische Effekte der transkutanen Vagusstimulation bei gesunden Probanden**

Auf dem Gebiet der experimentellen Schmerzforschung sind bereits einige Erfolge zu verzeichnen. Busch et al. verglichen in einer Cross-over-Studie mit 48 Freiwilligen Verumstimulation von 25 Hz an Tragus und Concha mit keine Stimulation und fanden Effekte auf verschiedene Parameter der Quantitativ-sensorischen Testung nach der aktiven Stimulation. Unter anderem eine bilaterale Erniedrigung der Empfindlichkeit für Hitzeschmerz sowie eine ipsilaterale Erhöhung der Schmerzschwellen für mechanischen und Druckschmerz. Eine Veränderung der entsprechenden Wahrnehmungsschwellen wurde dabei nicht beobachtet. Die Ergebnisse sprechen insgesamt für

eine zentrale Beeinflussung der Schmerzwahrnehmung. (12) Napadow et al. untersuchten in einer Cross-over-Studie 15 Patienten mit chronischen Beckenschmerzen. Outcomeparameter waren die Effekte der diesmal respiratorisch gesteuerten tVNS im Vergleich zu Shamstimulation auf mechanische temporale Schmerzsummation und Tiefenschmerz. Auch hier fand sich eine Reduktion der Schmerzwahrnehmung. Für die temporale Summation am deutlichsten während der Stimulation, für den Tiefenschmerz bis zu 15 Minuten danach. Nebenbefundlich stellten sie eine Reduktion des Angstlevels fest. Diese war unabhängig vom Ausmaß der Schmerzreduktion, was für unterschiedliche Verarbeitungsmechanismen spricht. (13) Laqua et al. untersuchten die Effekte von bilateraler tVNS gegen keine Stimulation auf die Schmerzschwelle unter elektrischer Stimulation. Neben einer Erhöhung der Schmerzschwelle unter der aktiven Stimulation in 15 Probanden fanden sie bei sechs der 22 Teilnehmer eine Absenkung der Schmerzschwelle. Abhängig von den Stimulationsparametern sowie individuellen Voraussetzungen scheint tVNS sowohl anti- als auch pronozizeptive Effekte zu haben. Möglicherweise gibt es auch Responder und Nonresponder auf tVNS. (14) Ein ähnliches Ergebnis fanden Usichenko et Laqua in einer Untersuchung an 20 Freiwilligen über die Effekte von bilateraler tVNS gegen keine Stimulation auf Hitzeschmerz. Auch hier reagierten acht der Teilnehmer mit einer signifikanten Erhöhung der Schmerzgrenze (Responder), während die übrigen Probanden eine Erniedrigung der Schmerzgrenze (Nonresponder) erfuhren. Dieses Ergebnis widerspiegelte sich in unterschiedlichen Aktivierungsmustern im fMRI. Neben den üblichen Aktivierungen in der Schmerzmatrix während der Schmerzstimulation zeigten die Responder während der Verumstimulation ein vermindertes Signal in rechtem Nucleus caudatus, ventromedialem präfrontalem Kortex, linker anteriorer Inselregion und linkem Hypothalamus. Die Nonresponder hingegen zeigten unter der Verumstimulation keine Veränderungen im Vergleich zur Placebobedingung. (15) Zu einem ebenfalls kontroversen Ergebnis kamen bereits Brockhardt et al. für die invasive VNS. Sie untersuchten acht Patienten, welchen aufgrund therapierefraktärer Depression ein Vagusnervstimulator implantiert wurde. In jeweils achtzehn Versuchen wurden verschiedene Stromstärken, Frequenzen und Impulsbreiten variiert und die Auswirkungen auf die Hitzeschmerztoleranzzeit getestet. Sie fanden dabei insgesamt eine Absenkung der Toleranzzeit. Diese fiel bei der Geräteeinstellung 20 Hz, 250  $\mu$ s und 50 bis 100% der maximalen Stromstärke am geringsten aus. Sie schlossen daraus, dass die pro- oder antinozizeptiven Effekte von der Stimulationsdauer abhängig sein könnten, mit einem Trend hin zur Langzeitstimulation für antinozizeptive Effekte. Auch die antidepressive Medikation sowie die Wechselwirkungen zwischen Depression und Schmerzempfinden könnten eine Rolle spielen. Klinisch berichtete ein Teil der Patienten über die Linderung individueller Schmerzleiden nach Implantation des Stimulators. (16)

### **2.3.1.2. Effekte der transkutanen Vagusstimulation auf die Herzfunktion**

Eine weitere Möglichkeit den Wirkmechanismus der VNS zu untersuchen, ist die Evaluation der Effekte auf die Kreislaufparameter. Ein bekanntes physiologisches Korrelat der Verbindung der Ohrinnervation zum autonomen Nervensystem ist der Ohr-Hustenreflex. (10) In Einzelfällen wurde von Bradykardie und Hypotension während experimenteller Studien zur tVNS berichtet, welche jedoch nicht notwendigerweise mit der Stimulation zusammenhängen müssen (14, 17), während in den meisten Studien keine relevante Veränderung der Kreislaufparameter festgestellt wurde. Kreuzer et al. widmeten sich in einer Studie der Frage der Wirkung von tVNS auf die kardiale Funktion, und somit der Anwendungssicherheit, und fanden lediglich eine Reduktion der QRS-Dauer, nachdem zwei Patienten mit vorbestehenden kardialen Pathologien aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Der Effekt war jedoch nur klein und die Autoren werteten die Methode der tVNS als nicht unsicher für kardial gesunde Teilnehmer. (17)

Viele Forscher näherten sich diesen Thema allerdings vor allem über die Analyse der Herzfrequenzvariabilität (HRV; Tab. 2). HRV bezeichnet die Frequenzänderung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle über den Herzrhythmus. Die Differenzen werden erfasst und unter anderem mittels Spektralanalyse in ihre Einzelbestandteile zerlegt. Diese wiederum werden verschiedenen Taktgebern des autonomen Nervensystems zugeordnet. Die high frequency- (HF-) Domain soll dabei vor allem die vagale Aktivität widerspiegeln. Haupteinflussfaktor ist hier die Atmung, was in der respiratorischen Sinusarrhythmie zum Ausdruck kommt. Über die Entstehung der low-frequency- (LF-) Domain herrscht Uneinigkeit, sie soll vornehmlich sympathischen Einflüssen unterliegen, einige Autoren schreiben ihr auch parasympathische Modulation zu. Reduktionen des Frequenzspektrums werden als Ausdruck pathologischer Zustände angesehen. (18)

Die bisherigen Befunde sind jedoch widersprüchlich. Napadow et al. fanden in ihrer Atemfrequenz-kontrollierten Studie keinen Einfluß der Stimulation auf die HRV-Parameter. (13) Clancy et al. verglichen an 48 Teilnehmern die Effekte von tVNS auf die HRV und Mikroneurographie (10 Probanden) gegen Shamstimulation. Sie fanden ein vermindertes LF/HF-Verhältnis, was für eine Veränderung der sympathovagalen Balance hin zu vagaler Dominanz spricht. Außerdem stellten sie eine verminderte Aktivität der Vasokonstriktoren fest. Interessanterweise fanden sich bei zwei der zehn Probanden, welche an der Mikroneurographie teilnahmen, keine Veränderungen der Gefäßmuskelaktivität, was sich auch in der HRV widerspiegelte. (19) La Marca et al. untersuchten die Auswirkungen verschiedener Arten der Ohrakupunktur (keine, Placebo, normale AA und Elektroakupunktur) in der linken Concha inferior. Sie fanden eine signifikante Zunahme der

**Tab. 2 Übersicht zu Effekten der aurikulären Stimulation auf die Herzfrequenzvariabilität**

Studie (Literaturstelle)	Probanden (TN)	Verumpunkt (VP)	Kontrolle (K)	Stimulationsparameter (Impulsbreite ( $\mu$ s/s), Intensität (mA/V), Frequenz (Hz), Dauer (min))	Ergebnis	sonstiges
La Marca 2010 (20)	14 TN, ♂, 20-40 J., gesund	li., Cavum conchae inf. (zwei Nadeln) manuelle u. Elektroakup.	keine u. Placebo-akupunktur (zwei Nadeln) s. VP	Elektroakupunktur: 0,5-0,6 s 2,65 V $\pm$ 0,29 V 10 Hz 30 min	↑ RSA bei Elektroakupunktur	u.a. Zeiteffektbereinigt für Atemvolumen, Crossover
Napadow 2012 (13)	15 TN, ♀, 20-58 J., chron. Beckenschmerz	li., Cymba et cavum conchae	li. Ohr läppchen	450 $\mu$ s, VP: 0,43 $\pm$ 0,25 mA, K: 0,34 $\pm$ 0,20 mA 30 Hz 30 min	kein Einfluss auf HRV	atmengetriggert, Crossover
Clancy 2014 (19)	48 TN, 24 ♀ / 24 ♂, 20-62 j., gesund	li., Innen- u. Außenseite des Tragus, 34 TN	s. VP, ohne Stimulaiton, 14 TN	200 $\mu$ s, 10-50 mA, 30 Hz 15 min	↓ LF/HF-Ver-hältnis am VP	teilweise atemkontrolliert, einfach
Antonino 2017 (23)	13 TN, ♂, (23 $\pm$ 1 J.), gesund	Innen- u. Außenseite des Tragus	s. VP, ohne Stimulation und Ohr läppchen	200 $\mu$ s 10-50 mA 30 Hz 15 min	↓ LF/HF-Ver-hältnis am VP ↑ cBRS ↓ HF am VP	Crossover cBRS = cardiac Baroreflexsensivity
De Couck 2017 (21)	Studie 1: 30 TN, 23-58 J. Studie 2: 30 TN, 30-65 J. gesund, ♀ u. ♂	Studie 1: je re. u. li. Cymba conchae Studie 2: re. Cymba conchae	s. VP, ohne Stimulation	250 $\mu$ s Studie 1 $\varnothing$ 0,7 mA/ Studie 2 $\varnothing$ 1,0 mA, 25 Hz alternierend 30 s Stimulation, 30 s Pause Studie 1 10 min/ Studie 2 60 min	Studie 1: ↑ SDNN (re. > li.) zur Baseline Studie 2: ↑ SDNN nach 35 u. 60 min zur Baseline ↑ LF u. LF/HF nach 35 min	Crossover, kontrolliert für Covariablen (Geschlecht, Alter, BMI, Fitness)

respiratorischen Sinusarrhythmie nur während und nach der Elektroakupunktur. (20) De Couck et al. wiederum verglichen kurzzeitige (10 min) gegen länger andauernde (1 h) tVNS und sahen einen signifikanten Unterschied nur für den Parameter SDNN (Standardabweichung der Schlag-zu-Schlag-Intervalle) nach Stimulation am rechten Ohr, während der Kurzzeitstimulation und während der Langzeitstimulation nur bei Frauen. Alle anderen Parameter blieben unbeeinflusst. (21) Weise et al. untersuchten Patienten mit Mb. Parkinson sowie in Geschlecht und Alter gematchte gesunde Kontrollpersonen. tVNS wurde sowohl am rechten als auch linken Tragus unter gleichzeitiger Erfassung des EKG appliziert. Sie fanden einen niedrigeren HRV-Index (je höher, desto größer die Variabilität) bei den erkrankten Personen, welcher jedoch in keiner der Gruppen durch die Stimulation beeinflusst wurde. Ähnlich verhielt es sich mit den Parametern ln(LF) und ln(HF).

Diese waren bei den Patienten ebenfalls erniedrigt im Vergleich zu den Gesunden und wurden in beiden Gruppen nicht durch die Stimulation beeinflusst. Die ln(LF/HF)-Ratio unterschied sich weder in Ruhe noch unter der Stimulation zwischen den Gruppen. Weitergehende statische

Auswertung offenbarte eine Reduktion der  $\ln(\text{LF}/\text{HF})$ -Ratio während Stimulation des rechtsseitigen Tragus für beide Gruppen. Wie weiter oben beschrieben spricht dies für eine Zunahme der vagalen Aktivität. Dass diese Veränderung nur nach tVNS der rechten Seite auftritt, erklären sie damit, dass der Sinusknoten, welcher für die Modulation der Herzfrequenz zuständig ist, vor allem von Fasern aus dem rechtsseitigen vagalen System versorgt wird. (22) Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Antonino et al. in einer kürzlich publizierten Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie an dreizehn gesunden jungen Männern. Auch sie fanden ein signifikant reduziertes LF/HF-Verhältnis nur unter der Verumstimulation. (23)

Eine kurze Übersicht von Yuen et al. bestätigt die inkongruenten Ergebnisse und den weiterhin bestehenden Forschungsbedarf. (24)

### **2.3.1.3. Bildgebende Untersuchungen zu den Effekten der Vagusstimulation**

Die Studien mit der funktionellen MRT ergaben zum Teil unterschiedliche Ergebnisse, abhängig auch vom gewählten Protokoll, jedoch wurden die zentralen Projektionen aufgezeigt. (Tab. 3a) Im Jahr 2001 fanden Bohning et al. nach synchronisierter BOLD-fMRT-Aufzeichnung bei invasiver Stimulation des linken zervikalen N. vagus in neun Patienten eine erhöhte Aktivität im linken temporalen Kortex und der Amygdala, im Hypothalamus sowie bilateral im orbitofrontalen und parietookzipitalen Kortex und einen diffusen allgemeinen Aktivitätsanstieg im Gehirn. (25) In einer anderen Studie aus dieser Arbeitsgruppe mit wiederum neun Teilnehmern sah man in der allgemeinen Analyse Aktivierungen in den oberen temporalen Gyri beidseits sowie im linken somatosensorischen Kortex. Des Weiteren Deaktivierungen linksseitig im mittleren frontalen und im fusiformen Gyrus sowie ventromedial im Frontallappen, im rechten Kleinhirn und im Mittelhirn. Weitere Veränderungen offenbarten sich nach der Kontrolle für verschiedene unabhängige Variablen (Therapiedauer, Erkrankungsschwere, Stromstärke). (26) Narayanan et al. zeigten an fünf freiwilligen Patienten in einer nicht-synchronisierten Aufnahme Aktivierungen in beiden Thalami sowie den Inselregionen, in den ipsilateralen Basalganglien und postzentralem Gyrus und kontralateral im oberen temporalen Gyrus. Signifikante Deaktivierungen wurden bei nur drei der Teilnehmer beobachtet und lagen bei zweien im dorsalen Hirnstamm und beidseits inferomedial im Kleinhirn sowie bei einem im Operculum. (27) Frangos et al. untersuchten dreizehn gesunde Freiwillige und sahen nach transkutaner elektrischer Stimulation des zervikalen N. vagus Aktivierungen unter anderem im ipsilateralen Nucleus tractus solitarii, sowie bilateral im parabrachialen Areal, im primären sensorischen Kortex und der Inselregion, in den Basalganglien

und im frontalen Kortex. In der Zeit ab Minute vier nach der Stimulation trat eine erhöhte Aktivierung unter anderem des ventralen Tegmentums und des periaquäduktalen Grau auf. Deaktivierungen wurden ipsilateral im Nucleus spinalis n. trigemini gesehen, kontralateral im Nucleus tractus solitarii, den pontinen Kernen und der Pyramidenbahn. (28)

Tab. 3a Übersicht zu bildgebenden Effekten der zervikalen Stimulation mittels BOLD-fMRT						
Studie (Literatur-stelle)	Probanden (TN)	Verumpunkt (VP)	Kontrolle (K)	Stimulationsparameter (Impulsbreite ( $\mu$ s/ms), Intensität (mA/V), Frequenz (Hz), Dauer (s/min))	Ergebnis	sonstiges
Bohning 2001 (25)	9 TN, 6 ♀ / 3 ♂, 35-58 J., tr-MD	li. zerv. N.X, invasiv	keine direkte, auditorischer Stimulus	500 $\mu$ s, 0,5-1,25 mA (0,54 $\pm$ 0,37) 20 Hz 7 s on/108 s off (effektiv 13 s/103 s)	↑ bilat. orbitofront. u. parietoocc., Hypothalamus, li. temp. u. Amygdala, K: ↑ bilat. auditor. Kortex	Stimulation m. individueller Therapiestärke
Narayanan 2002 (27)	5 TN, 3 ♀ / 2 ♂, $\varnothing$ 35,4 J. tr-Epilepsie	li. zerv. N.X, invasiv	keine	250 ms 0,5/1,0 mA 30 Hz 30 s on/off, 1 TN 14 s on/48 s off	↑ bilat. Thalamus (li>re) u. Inselkortex, li. Basalganglien u. postzentr. Gyrus, re. sup. temp. Gyrus, bilat. infero-med. occ. Gyrus (li>re) ↓ variabel (Hirnstamm, inferomed. Kleinhirn, Operculum)	
Nahas 2007 (26)	9 TN, 6 ♀ / 3 ♂, (46,8 $\pm$ 6,2 J.), tr-MD, tr-BP	li. zerv. N.X, invasiv	Placebo (Stimulation mit 0 mA)	500 ms 0,25-1 mA (med. 0,5 mA) 20 Hz 13,6 s on/41 s off	↑ bilat. sup. temp. Gyrus, li. somatosen. Kortex ↓ li. mittl. front. u. fusiformer Gyrus, li. ventromed. Frontallap., re. Kleinhirn, Mittelhirn K: ↑ re. orbitofront. u. parietal. Kortex	mehrphasige Studie (hier akute Phase)
Frangos 2017 (28)	13 TN, 8 ♀ / 5 ♂, 20-29 J., gesund	re. zerv. N.X, transkutan	Region über M.sternocleidomastoideus	1 ms Burst m. 5 Impulsen m. 5000 Hz, VP: 23,9 $\pm$ 12,3 V, K: 18,7 $\pm$ 10,8 V 25 Hz 2 min	u.a. ↑ VP>K. bilat. NTS, paracingular, Cingulum, Thalamus, Caudatum, Area parabrach., re. ant. Insel, Putamen, li. Ncl.dors.n.vagi ↓ re. Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, STN, li. NTS, pontine Kerne versch. ↑ u. ↓ in der Nachstimulationsphase	angenehme Stimulation, keine UAW, keine Randomisierung, erst K, dann VP
tr = therapieresistent, MD = Major Depression, BP = bipolare Depression, N.X = N. vagus, NTS = Ncl. tractus solitarii, STN = Ncl. spin. n. trigemini, LC = Locus coeruleus, ↑ = erhöhte Aktivität/Aktivierungen, ↓ = verminderte Aktivität/Deaktivierungen, Angaben in Klammern = mean $\pm$ SD						

Die bildgebenden Studien nach transkutaner aurikulärer Stimulation ergaben ganz ähnliche Befunde. (Tab. 3b) So demonstrierten Kraus et al. die prinzipielle Durchführbarkeit dieser Methode an vierzehn gesunden Probanden und zeigten bilaterale Aktivierungen in Inselkortex und präzentralem Gyrus und kontralateral in Thalamus und anteriorem Cingulum nach Stimulation an der Innenseite des linken Tragus. Deaktivierungen wurden im Limbischen System und in

**Tab. 3b Übersicht zu bildgebenden Effekten der aurikulären Stimulation mittels BOLD-fMRT**

Studie (Literatur- stelle)	Probanden (TN)	Verumpunkt (VP)	Kontrolle (K)	Stimulationsparameter (Impulsbreite ( $\mu$ s/ms), Intensität (mA/V), Frequenz (Hz), Dauer (s/min))	Ergebnis	sonstiges
Kraus 2007 (29)	VP: 8 TN, 6 ♀/2 ♂ K: 6 TN, 5 ♀/ 1 ♂, 20-37 J., gesund	li., Innenseite des Tragus. transkutan	li. Ohrläpp- chen	20 $\mu$ s LOW: 30,7 V SD 8,4 V, HIGH: 33,1 V, SD 13,2 V, 8 Hz 30 s/1 min Pause, VP: 3x4 Trials, K: 1 Trial	↑ bilat. Insel u. präsent. Gyrus, re. Thalamus u. ant. Cingulum, li. front. ↓ bilat. Amygdala, Gyrus parahippocampalis, para- zent. präcuneal, mittl. temp. Gyrus, post. Cingulum, sup. front. Gyrus, li. Hippocampus K: ↑ unspezifisch, ↓ paracent., re. Gyrus parahippocampalis	Effekte in LOW schwächer ausgeprägt
Dietrich 2008 (31)	4 TN, ♂, 26-32 J., gesund	li., Innenseite des Tragus, transkutan	keine	250 $\mu$ s 4-8 mA 25 Hz 50 s/100s Pause, 4x	↑ bilat. Thalamus (li>re) u. postzent. Gyrus, li. LC, Insel, post Cingulum u. präfront. Kortex ↓ re. Ncl. accumbens u. Kleinhirn	keine UAW
Kraus 2013 (30)	16 TN, 20-37 J. gesund	li., äußerer Gehörgang, vordere (A) u. hintere (P) Wand (je 8 TN) transkutan	li. Ohrläpp- chen	20 $\mu$ s VP: 32,6 V, SD 13,4 V K: 30,0 V, SD 13,5 V 8 Hz 30 s/ 1 min Pause, 4x	A vs. K: ↑ li. Insel u. med. front. Gyrus, ↓ li. Gyrus parahippocampalis, Hirn- stamm, (li. post. Cingulum u. re. Pulvinar n.s.) P vs. K: ↓ bilat. sup. front. Gyrus, re. med. front. Gyrus, li. subgenuales Cingulum, (li. ant. Cingulum u. Uncus n.s.)	A vs. P: A>P, außer li. para- hippocampaler Gyrus, post. Cingulum u. re. Pulvinar - hier P>A
Frangos 2015 (32)	12 TN, 9 ♀/ 3 ♂, 21-71 J. (32,6±13,8), gesund	li., Cymba conchae, transkutan	li. Ohrläpp- chen	0,25 ms VP: 0,3-0,8 mA (0,43±0,19), K: 0,3-0,9 mA (0,58±0,19) 25 Hz 7 min	VP vs. K: ↑ li. NTS, Ncl.n. hypoglossi, li.>>re. STN, re>>li. Ncl.prin.n.trigemini u. LC, re. Area parabrach., Raphekerne, periaquäduk- tales Grau, Ncl. ruber, Substantia nigra, bilat. Insel, ant. Thalamus, paracentral, re. Ncl. accumbens, Amygdala, ausgedehnte ↑ im Großhirn ↓ bilat. Hypothalamus, Hippocampus	keine Rando- misierung, erst K, dann VP
Yakunina 2017 (33)	37 TN, 19 ♀/ 18 ♂, (30,9±8,2 J.), gesund	li., A Innen- seite des Tragus, B inferopost. Wand des äußeren Gehörgangs, C Cymba conchae	li. Ohrläpp- chen	500 $\mu$ s 0,2-1,8 mA (A 0,77±0,42 , B 0,81±0,48, C 0,91±0,47, K 0,81±0,38) 25 Hz 30 s/1 min Pause, 2x4x/ Punkt	verschiedene ↑ u. ↓ an allen Punkten vs. Ruhezustand unsmoothed Data A,B,C ↑ in LC und NTS VP vs. K: A u. C ↑ LC, Kleinhirn, NTS, Thalamus, Ncl. caudatus, A ↑ Putamen, B keine ↑ unsmoothed Data A u. C ↑ bilat. LC u. NTS, B ↑ LC	keine UAW

tr = therapieresistent, MD = Major Depression, BP = bipolare Depression, N.X = N. vagus, NTS = Ncl. tractus solitarii, STN = Ncl. spin. n. trigemini, LC = Locus coeruleus, ↑ = erhöhte Aktivität/Aktivierungen, ↓ = verminderte Aktivität/Deaktivierungen, Angaben in Klammern = mean ± SD

temporalen Regionen gesehen. (29) Eine weiterführende Studie mit 16 Teilnehmern verglich die Effekte der Stimulation an vorderer und hinterer Wand des äußeren Gehörgangs. Auch hier wurden



wieder Aktivierungen und Deaktivierungen vor allem frontal und im Limbischen System gesehen. Die Stimulation der hinteren Wand des Gehörgangs zeigte deutlich schwächere Aktivierungen. Effekte auf den Hirnstamm im Sinne von Deaktivierungen im Locus coeruleus und Tractus solitarius wurden nur nach Stimulation der vorderen Wand gesehen. (30) Eine weitere Studie an vier Freiwilligen, welche ebenfalls die Innenseite des linken Tragus stimulierte, fand Aktivierungen des Hirnstamms im ipsilateralen Locus coeruleus, präfrontalen Kortex, Cingulum und Insel sowie beidseits in Thalamus und postzentralen Gyrus. Deaktivierungen wurden kontralateral in Nucleus accumbens und Cerebellum gesehen. (31) Der erste direkte Nachweis einer Aktivierung des Nucleus tractus solitarius sowie weitreichender Aktivierungen des Hirnstamms und Mittelhirns, unter anderem in den Trigeminskernen, in Locus coeruleus und Nucleus parabrachialis, den dorsalen Raphekernen und dem periaquäduktalen Grau, gelang Frangos et al., welche in zwölf Teilnehmern die Stimulation von linksseitiger Cyma conchae und Ohr läppchen verglichen. (32) In einer kürzlich publizierten Studie untersuchten Yakunina et al. an fünfunddreißig Probanden die Effekte der zentralen Aktivierung nach tVNS in Abhängigkeit vom Stimulationsort im vagalen Innervationsgebiet. Sie bestätigten die Aktivierung von Nucleus tractus solitarius und Locus coeruleus sowie weiterer Aktivierungen und fanden heraus, daß dessen ausgeprägteste Aktivierung nach Stimulation der Cyma conchae auftritt. Die Aktivierungen nach Stimulation des Tragus fielen schwächer aus. Als ursächlich sahen die Autoren die unterschiedlichen Anteile vagaler Fasern in den einzelnen Ohrabschnitten an. Die Cyma wird zu 100% durch vagale Fasern innerviert. (33)

### **2.3.2. Klinische Studien zur Wirksamkeit der transkutanen Vagusstimulation**

Die experimentellen Untersuchungen wurden von klinischen Studien zur Wirksamkeit der Therapiemethode begleitet. (Tab. 4) Für die Anwendung bei sonst therapierefraktärer Epilepsie steht die Forschung noch am Anfang. Stefan et al. demonstrierten in einer Proof-of-concept-Studie an sieben Patienten mit medikamentenrefraktärer Epilepsie (> vier Anfälle pro Monat) die sichere Anwendbarkeit und gute Toleranz der tVNS durch die Patienten. In fünf von sieben Patienten fand sich eine Reduktion der Anfallshäufigkeit von maximal 45 bis 48%. (34) Bauer et al. verglichen an 76 Patienten über 20 Wochen tVNS als „add-on“-Therapie mit 25 Hz sowie 1 Hz als aktive Kontrolle. Sie fanden in beiden Gruppen eine Reduktion der durchschnittlichen Anfallsfrequenz, möglicherweise bedingt durch eine höhere Stimulationsintensität in der Kontrollgruppe. Ein signifikanter Unterschied von minus 34,2% fand sich jedoch bei Patienten in der Verumgruppe, welche die Therapie vollständig beendeten. Die Behandlung wurde insgesamt gut toleriert. (35)

**Tab. 4 Übersicht über klinische Studien zur Wirksamkeit der transkutanen Vagusstimulation**

Studie (Literaturstelle)	Probanden (TN)	Verumpunkt (VP)	Kontrolle (K)	Stimulationsparameter (Impulsbreite ( $\mu$ s/s), Intensität ( $\mu$ A / mA/V), Frequenz (Hz), Dauer (min))	Ergebnis	sonstiges
Stefan 2012 (34)	10 TN, 6 ♀/4 ♂, 18-55 J., fokale u. generalisierte Epilepsie	li. Ohr, RANV-Gebiet	keine	300 $\mu$ s, biphasischer Impuls, $\varnothing$ 25 V auf $\varnothing$ 2 cm <sup>2</sup> 10 Hz 3x1 h/d, 9 Monate	laut Anfalltagebuch: 5 v. 7 Pat. ↓ Anfallshäufigkeit 2 v. 7 ↑ Anfallshäufigkeit laut Video-EEG: 2 Pat. m. signif. ↓, 2 weitere m. Verbesserung, 1 Pat. m. signif. ↑, 2 Pat. unverändert	min. 4 Anfälle/Monat, zusätzl-Video-EEG, „add-on“ zur Standardtherapie 3 dropouts
Hein 2013 (36)	1. Studie: 22 TN, 13 ♀/9 ♂, 27-77 J. 2. Studie: 15 TN, 9 ♀/6 ♂, 26-59 J. Major Depression	bilat., äußerer Gehörgang	s. VP, ohne Stimulation,	k.A. unterhalb der Wahrnehmungsschwelle 1,5 Hz 1.: 15 min/d, 2.: 15 min 1-2x/d 5 d/Wo., 2 Wo.	1. Studie: VP: signifikante ↓ im Selbsteinschätzungstest, K: keine Veränderung 2. Studie m. ähnlichen Ergebnissen in der Fremdbeurteilung signifikante ↓ in allen Gruppen	„add-on“ zur Standardtherapie (Medikamente u. Psychotherapie), zusätzlich Geräuschmuster zur Stimulation keine UAW
Straube 2015 (38)	46 TN, 39 ♀/7 ♂, 25 Hz (39,3±12,4 J.) 1 Hz (43,8±11,5 J.) Migräne	li, Concha auricularae, 25 Hz	s. VP, 1 Hz	250 $\mu$ s individuell, nicht schmerzhaft VP: 25 Hz, K: 1 Hz 30 s on/30 s off, 4 h/d 3 Monate	K: signif. ↓ d. Kopfschmerztage /28 d um 36,4%/7d, VP: 17,4 %/3,3d (per protocol) K: Responder (> 50%) ↓ d. Kopfschmerztage) 29,4%, VP: 13,6 % (per protocol) keine signif. Änderung der Schmerzintensität signif. ↓ d. Tage mit Medikamenteneinnahme u. d. Scorings in beiden Gruppen	6 dropouts, min. 15 Anfälle/28 d
Bauer 2016 (35)	VP: 37 TN, 20 ♀/17 ♂, (40,1±12,7 J.), K: 39 TN, 25 ♀/14 ♂, (37,5±12,2 J.), fokale u. generalisierte Epilepsie	li, RANV-Areal, 25 Hz	s. VP, 1 Hz	250 $\mu$ s VP: (0,5±0,47 mA) K: (1,02±0,83 mA) VP: 25 Hz, K: 1 Hz 30 s on/30 s off, 4 h/d 20 Wochen	$\varnothing$ ↓ d. Anfallshäufigkeit: VP 23,4%, K 2,9% $\varnothing$ absolute. ↓ d. Anfallshäufigkeit: VP: 2 Anfälle/28 d, bei Beendigung der Studie 3 Anfälle/28 d K: 1 Anfall/28 d, bei Beendigung 1,2 Anfälle/28 d	18 dropouts, „add-on“ zur Standardtherapie

Angaben in Klammern = mean ± SD, ↑ = Steigerung, ↓ = Reduktion

Ähnlich sieht die Datenlage für die Anwendung bei Depression aus. Kraus et al. stellten bei 22 gesunden Probanden ein verbessertes Wohlbefinden schon nach kurzzeitiger Stimulation des linken Tragus fest. (29) Die erste Studie an Patienten führten Hein et al. durch. Sie untersuchten tVNS als „add-on“-Maßnahme zur medikamentösen und Verhaltenstherapie bei Patienten mit Major Depression. An insgesamt 37 Patienten wurde eine 15-minütige Stimulation unterhalb der Wahrnehmungsgrenze ein- oder zweimal pro Tag für zwei Wochen gegen keine Stimulation verglichen. In beiden Verumgruppen fanden die Autoren eine signifikante Verbesserung des Beck Depressioninventars, ein Selbsteinschätzungsinstrument, von knapp 50%, keine signifikante Veränderung hingegen in den Shamgruppen. In der Fremdbeurteilung anhand der Hamilton-Scala zeigten sowohl die Verum- als auch die Shamgruppen eine signifikante Veränderung, ohne

Unterschiede zueinander. (36) Cimpianu et al. identifizierten für eine systematische Übersicht drei Studien mit tVNS (eine davon die voran zitierte), welche trotz unterschiedlicher Studienprotokolle an insgesamt 246 Patienten eine signifikante Verbesserung der Depressionsscores unter Verumstimulation ergaben. (37)

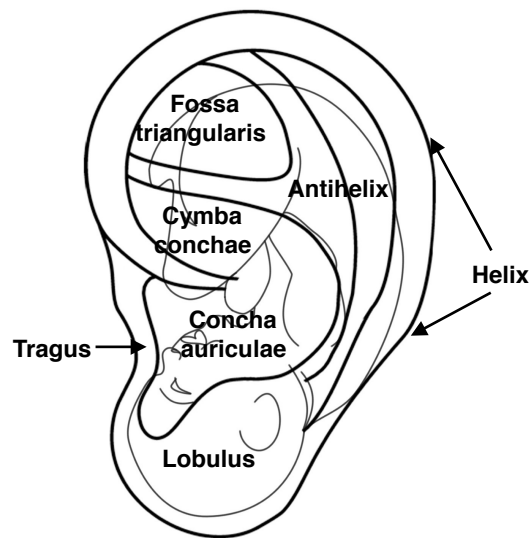
Die Forschungen zur Schmerztherapie mit tVNS sind zur Zeit vor allem noch experimenteller Natur. Im klinischen Setting sah man jedoch bereits ebenfalls Erfolge. Straube et al. verglichen bei 40 Migränepatienten die Effekte von 1 Hz- sowie 25 Hz-Stimulation nach 28 Tagen. In beiden Gruppen stellte sich eine Reduktion der Kopfschmerztag ein, jedoch zeigten die Patienten in der 1 Hz-Gruppe eine deutlichere Reduktion als die Patienten der 25 Hz-Gruppe. In ersterer erfuhren knapp 30% eine mindestens 50%ige Reduktion ihrer Schmerztag, in letzter nur 13.3%, was vergleichbar ist mit den Effekten von Topiramate und Onabotulinumtoxin A gegen Placebo. (38)

Die transkutane Vagusstimulation wird darüber hinaus als Therapiemethode bei verschiedenen neuropsychiatrischen Erkrankungen unter anderem aus dem autistischen Formenkreis (39) sowie zur Behandlung kardialer (40) und pulmonaler (41) Erkrankungen diskutiert.

### **2.3.3. Ohrakupunktur als empirisch eingesetzte nichtinvasive Nervenstimulation**

Die Aurikulotherapie wurde bereits über Jahrtausende in verschiedenen Formen in großen Teilen der Welt angewendet. In der traditionellen chinesischen Medizin existieren Ohrakupunkturpunkte im Rahmen des Meridianssystems. Die Ohrakupunktur jedoch, eine Diagnosemethode und Art der Reflextherapie zugleich, ist eine Mitte des vergangenen Jahrhunderts über viele Jahre entwickelte Therapieform des französischen Arztes Dr. Paul Nogier. Das Ohr stellt dabei einen auf den Kopf gestellten Embryo dar. (42) Der Kopf wird durch den Lobulus repräsentiert, Rücken und Extremitäten entlang der Helix und Scapha, die inneren Organe im zentralen Bereich des Ohres. (Abb. 4) So liegt zum Beispiel der Punkt Herz in der Mitte der Concha auriculae.

Ist ein Bereich des Körpers in seiner Funktion gestört, wird sich am Ohr der entsprechende Punkt aktiv zeigen und oft auch eine erhöhte Sensibilität oder gar Schmerzhaftigkeit aufweisen. Zu behandelnde Punkte werden durch Inspektion, von Bedeutung wären zum Beispiel Rötungen oder Schwellungen, mechanische Drucktastung, Palpation eines verminderten Hautturgors (Very-Point-Technik) (43) oder mit Hilfe eines Gerätes zur Messung des Hautwiderstandes ausfindig gemacht. An den aktiven Punkten wird dieser erniedrigt sein. (44) Die Behandlung erfolgt unter anderem durch Akupressur, mit speziellen Ohrakupunkturnadeln, Laserakupunktur oder elektrischer Stimulation. (42)



**Abb. 4 Das Ohr und der umgedrehte Fetus nach Paul Nogier (mit freundlicher Genehmigung von Prof. Dr. T. Usichenko)**

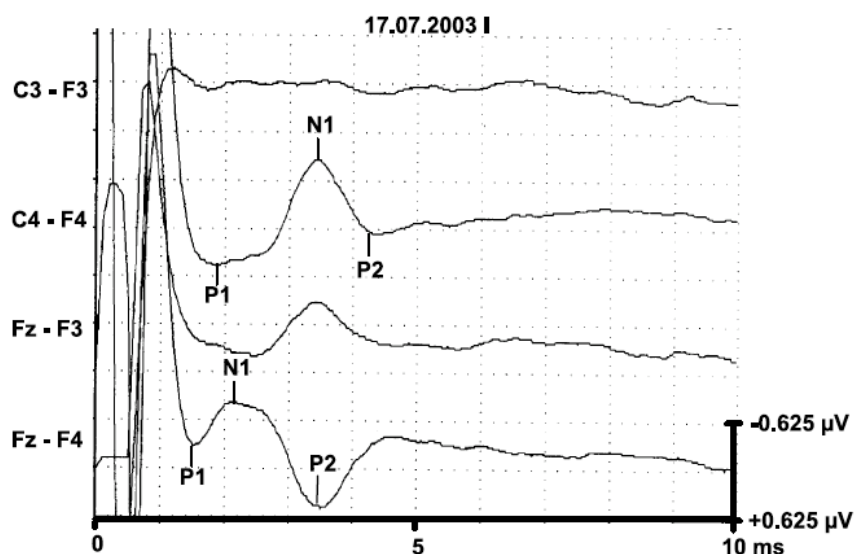
Die Wirksamkeit der Ohrakupunktur wurde in verschiedenen Studien untersucht und zeigte vor allem in der Schmerztherapie und zur Reduktion verschiedener Angstzustände gute Erfolge.

So fanden Usichenko et al. in einer klinischen Studie an 120 Patienten nach ambulanten Knie-Operationen einen geringeren Verbrauch von Ibuprofen postoperativ sowie eine höhere Anzahl an Patienten ohne Ibuprofenbedarf in der Akupunkturgruppe. (45) Ein ähnliches Ergebnis fand sich für den postoperativen Piritramidbedarf bei 56 Patienten nach Implantation einer Hüftgelenksprothese. Auch hier hatte die Verumgruppe einen signifikant geringeren Analgetikaverbrauch von 32% sowie eine längere Zeit bis zur Abforderung der ersten Gabe. (46) Ein systematischer Review zum Thema Ohrakupunktur und postoperative Schmerzen aus dieser Arbeitsgruppe untermauerte die Hypothese, dass Ohrakupunktur zur Linderung postoperativer Schmerzen beitragen kann. (47)

Karst et al. verglichen an 67 Patienten die Wirkung von Ohrakupunktur im Vergleich zu Placeboakupunktur und intranasalem Midazolam zur Linderung von Angst vor zahnärztlichen Eingriffen und zeigten, dass die Verumakupunktur gleichwertig zur Medikamentenapplikation ist. (48) In einer anderen Studie von Wang et al. an 67 Mutter-Kind-Paaren vor kleineren chirurgischen Eingriffen der Kinder linderte Ohrakupunktur an der Mutter nicht nur deren Angst zum Zeitpunkt nach der Narkoseeinleitung sondern auch die der Kinder bei Betreten des Operationssaales und Aufsetzen der Maske und erhöhte insgesamt deren Compliance während der Narkoseeinleitung. (49) Dass auch die Prüfungsangst von Medizinstudenten vor Anatomietestaten durch Ohrakupunktur gelindert werden kann, zeigten Klausenitz et al. mit einer Cross-over-Studie an 44 Studentinnen. Diese gaben sowohl nach Verum- als auch nach Placeboakupunktur ein geringeres Angstempfinden im Vergleich zu keine Intervention an. (50)

## 2.4. Nichtinvasive Vagusstimulation als diagnostische Methode

Aufgrund der umfangreichen Therapiemöglichkeiten, welche die nichtinvasive, transkutane Vagusstimulation bietet, erschien es nur folgerichtig, diese auch auf ihre Tauglichkeit als Diagnostikmethode hin zu untersuchen. Vor allem für neurodegenerative Erkrankungen wäre eine zuverlässige Früherkennungsmethode eine bahnbrechende Errungenschaft, da derartiges bisher nicht etabliert ist. Grundlegend war hierbei die Feststellung, dass bei diesen Erkrankungen pathologische Veränderungen zuerst im Hirnstamm und hier insbesondere in den vagalen Kernen auftreten. (51, 52) 2003 beschrieb die Arbeitsgruppe um Fallgatter erstmals die Ableitung von elektrischen Potentialen nach Stimulation des RANV an der Innenseite des rechten Tragus. (51)



**Abb. 5** Abbildung aus der ersten Publikation über die Möglichkeit der Ableitung von Skalpantworten nach transaurikulärer Stimulation. (aus 51)

Sie entdeckten Änderungen im gemittelten EEG-Signal, ein wiederkehrendes Muster von drei Wellen P1 - N1 - P2, in den ersten 10 ms nach der Stimulusapplikation, welche sich sowohl intra- als auch interindividuell reproduzieren ließen. (Abb. 5) Ein erster positiver Ausschlag (P1) trat in Position C4-F4 nach durchschnittlich 2,3 ms auf, es folgte ein negativer Ausschlag (N1) nach ca. 3,5 ms und endete mit einem weiteren positiven Ausschlag (P2) nach 4,6 ms. Diese Wellen wurden auch nur nach Stimulation der vagal innervierten Gebiete aufgezeichnet, nicht jedoch nach Stimulation von Helix oder Lobulus (Innervation durch den zervikalen Plexus). Die Autoren sahen Ähnlichkeiten mit den frühen akustisch evozierten Potentialen (FAEP), schlussfolgerten, dass es sich um Fernfeldpotentiale aus dem N. vagus sowie dessen Kerngebieten handeln mußte und nannten sie Vagus Sensory Evoked Potentials, VSEP. Ein direkter Vergleich der VSEP mit AEP von Weise et al. an zehn gesunden Probanden reproduzierte die Potentiale und bestätigte, dass die

Latenzen der vorbeschriebenen Wellen denen der AEP-Bestandteile I, II und IV ähneln, jedoch auch eine größere interindividuelle Variabilität besäßen. (53)

Weitere Einflussfaktoren wurden untersucht. Es wurde gezeigt, dass sich mit zunehmendem Alter die Latenzen verlängern, nicht jedoch die Amplituden. (54) Auch verschiedene neurodegenerative Erkrankungen schienen die Potentialeigenschaften zu alterieren. Patienten mit Mb. Alzheimer bzw. mild cognitive impairment (MCI) zeigten im Vergleich zu gesunden Probanden gleichen Alters eine Verlängerung der Latenzen, jedoch keinen Einfluß auf die Amplituden. (52) Dies wurde in einer späteren Studie mit einer größeren Teilnehmerzahl nochmals bestätigt. Weiterhin fand man heraus, dass im Gegensatz dazu bei Patienten mit Major Depression die Latenzen nicht signifikant verlängert sind. (55) Eine weitere Untersuchung gab Hinweise auf eine graduelle Abstufung der Latenzverlängerung von gesund zu MCI zu Mb. Alzheimer, ohne jedoch eindeutig signifikante Unterschiede zwischen den Bedingungen MCI und Mb. Alzheimer aufzuzeigen. (56) Auch bei Patienten mit Mb. Parkinson wurde eine Veränderung der Potentiale im Sinne einer Verlängerung der Latenzen festgestellt (57), bei Patienten mit Multipler Sklerose war dies nur für den Potentialbestandteil P1 signifikant. (58) Dagegen sah man bei Patienten mit vaskulärer Demenz keine Veränderungen der Latenzen oder Amplituden. (59) Eine neuere Studie aus 2015 von Weise et al. widmete sich der Frage der Latenzunterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Mb. Parkinson. Sie untersuchten 50 Patienten sowie in Alter und Geschlecht gematchte gesunde Kontrollpersonen. Sie konnten die vorbeschriebenen Antworten in beiden Gruppen reproduzieren, fanden jedoch keine Unterschiede in den VSEP-Parametern. Dies begründete sich darin, dass bei der Parkinsonerkrankung zunächst vor allem die vagalen Kerne betroffen sind und nicht die somatosensorische afferente Leitung des RANV. (22)

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit der Optimierung der Aufnahmeparameter. Zunehmende Stimulationsintensitäten ergaben deutlichere Antworten. Eine Stimulationsintensität von 8 mA erwies sich als nicht schmerzhaft empfindung bei zufriedenstellenden Potentialausprägungen. Ebenso zeigte sich das Einbeziehen der Elektrodenposition T4 als vorteilhaft, da die Potentiale hier ebenfalls deutlicher ausgeprägt waren als beispielsweise in Ableitungen, welche nur frontale und zentrale Bipole enthielten. (60) Dies bestätigte eine Arbeit von Weise et al. (53) Weiterhin wurden keine Unterschiede zwischen den Geschlechtern festgestellt. (60) In einer anderen Arbeit wurden verschiedene Impulslängen und -intensitäten sowie Interstimulusintervalle untersucht. Eine minimale Impulsdauer von 0,1 ms sowie eine Intensität von 8 mA sollten nicht unterschritten werden, auch wenn dies mit einer besseren Toleranz der Untersuchung durch die Probanden einherging, da es sich negativ auf die Eindeutigkeit der

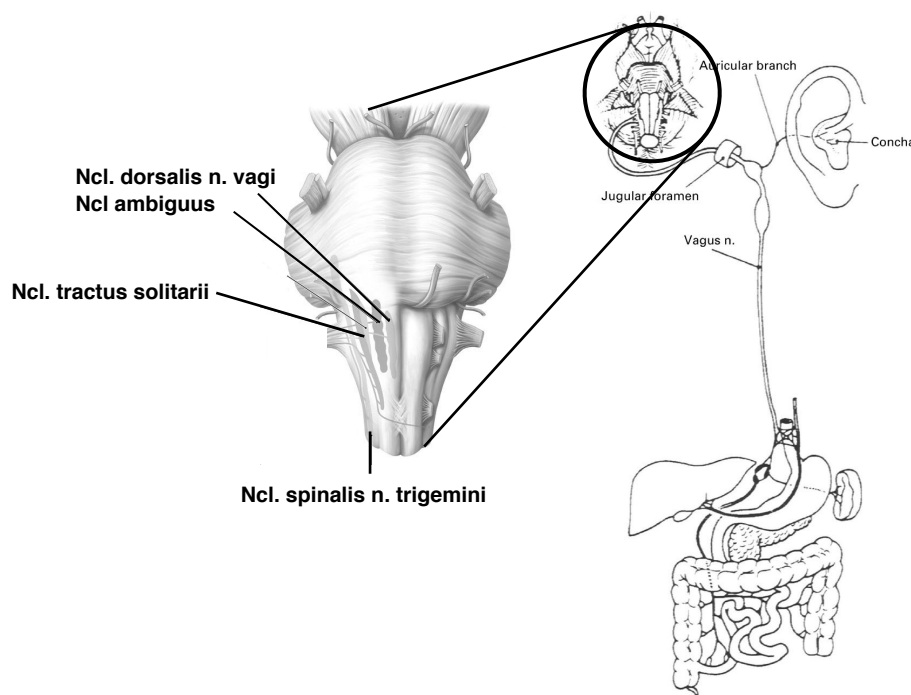
Potentiale auswirkte. Verschiedene (kürzere) Interstimulusintervalle wirkten sich nicht wesentlich auf die Signalqualität aus, wurden jedoch als unangenehmer empfunden. In der Zusammenschau wurden weiterhin die bisherigen Parameter (8 mA, 0,1 ms, 0,5 Hz) empfohlen. (61) Außerdem erfolgte eine erste Untersuchung zur Klärung der Entstehung der VSEP. In einer Einzelfallstudie wurde nach der ersten Aufzeichnung der Potentiale der Stimulationsort des Probanden mit Xylocaingel anästhesiert und im Verlauf weitere Mittlungen durchgeführt. Man sah zehn Minuten nach der Lokalanästhesie eine Reduktion der Amplitudenhöhe um 50% sowie eine Latenzverlängerung um 20%, welche sich nach einer Stunde wieder weitestgehend normalisiert hatten. Dies wurde als Beweis der nervalen Herkunft gewertet. (62)

## 2.5. Grundlagen

### 2.5.1. Anatomische Grundlagen

#### 2.5.1.1. Nervus vagus

Der N. vagus, der „Wanderer“, innerviert afferent und efferent die inneren Organe von Thorax und Abdomen bis zum Cannon-Böhm-Punkt, im Kopf- und Halsbereich Pharynx und Larynx, die Meningitiden und mit dem Ramus auricularis nervi vagi (RANV) einen umschriebenen Hautbereich am äußeren Ohr. (63; Abb. 6) Er ist somit ein gemischter Nerv, jedoch übersteigt der afferente Anteil mit ca. 80-85 % den efferenten erheblich. (64) Er enthält A-, B- und C-Fasern, ihre Verteilung allerdings variiert entlang des Nervenverlaufs. Der Anteil unmyelinisierter Fasern ist mit



**Abb. 6 Kerngebiete (nach 67) und schematischer Verlauf des Nervus vagus. (nach Dung H. Role of the vagus nerve in weight reduction through auricular acupuncture. Am J Acupuncture 1986; 14: 249–254.)**

ca. 75% in Höhe des Ganglion inferius und ca. 92% in Höhe des Diaphragmas deutlich höher als der myelinisierter Fasern. (65)

Von seinen Kerngebieten in der Medulla oblongata zieht er durch das Foramen jugulare und weiter in der Gefäß-Nervenscheide rechts und links des Halses hinab. Unterhalb des Foramen bildet er zwei Ganglien aus, das Ganglion superius sive jugulare und das Ganglion inferius sive nodosum, welche die Zellkörper der afferenten Fasern enthalten. Der linke N. vagus zieht links am Aortenbogen vorbei, der rechte an der Trachea entlang. Beide legen sich ein kurzes Stück dem Ösophagus an und wenden sich dann nach anterior (N. vagus sinister ) und dorsal (N. vagus dexter), um um den Ösophagus herum die Trunci vagales anterior et posterior zu bilden. Sie zweigen sich zum Plexus oesophageus auf und tauschen hier auch Äste mit der Gegenseite aus. Zusammen mit dem Ösophagus ziehen sie durch das Diaphragma und bilden den Plexus gastricus. (66) Auf dem Weg hinab geben sie zahlreiche Äste zu den Organen des Brustkorbes ab. Dabei innerviert der rechte N. vagus den Sinusknoten, der linke wiederum den AV-Knoten. (1)

Die Kerngebiete des N. vagus, vier an der Zahl, liegen in der Medulla oblongata. (Abb. 6; Tab. 5) Der Nucleus ambiguus führt speziell viszeroefferente Fasern zu Pharynx und Larynx. Der Nucleus dorsalis nervi vagi innerviert mit allgemein viszeroefferenten Fasern die glatte Muskulatur und Drüsen der Brust- und Baucheingeweide. In der Pars superior des Nucleus tractus solitarii enden speziell viszeroafferente Fasern von Geschmacksknospen auf der Epiglottis, in der Pars inferior allgemein viszeroafferente Fasern aus Pharynx, Larynx sowie der Brust- und Bauchorgane. Im Nucleus spinalis nervi trigemini enden somatoafferente Fasern des Ramus meningeus und des RANV. (67) Die beiden letztgenannten Kerne projizieren weiter in den Thalamus und andere vegetative Hirnstammzentren. Der Nucleus dorsalis nervi vagi wiederum erhält unter anderem Afferenzen aus den Nucleus solitarius sowie dem Hypothalamus, der Nucleus ambiguus kortikonukleäre Fasern aus dem Motorkortex. (68) Weitere Fasern enden in der Area postrema. (69)

Tab. 5 Kerne des N. vagus mit Funktion und Versorgungsgebieten (nach 67)		
Kern	Funktion	Versorgungsgebiet
Ncl. ambiguus	speziell viszeroefferent	Pharynx- und Larynxmuskulatur
Ncl. dorsalis n. vagi	allgemein viszeroefferent	glatte Muskulatur und Drüsen der Brust- und Bauchorgane bis zum Cannon-Böhm-Punkt'
Ncl. spinalis n. trigemini	somatoafferent	Hirnhaut der hinteren Schädelgrube, Haut des Ohres (partiell) und des äußeren Gehörgangs
Ncl. tractus solitarii	speziell viszeroafferent allgemein viszeroafferent	Geschmacksknospen der Epiglottis Schleimhaut von Pharynx und Larynx, Brust- und Bauchorgane (Druck-, Chemosensoren)

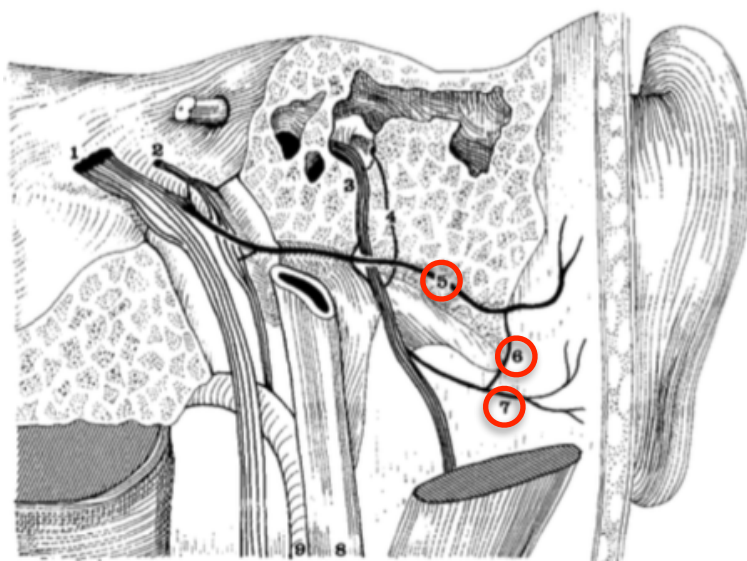


Der N. vagus sorgt somit für die Aufrechterhaltung der Homöostase des Körpers. Er reguliert über die entsprechenden Rezeptoren und Reflexbögen nicht nur die offensichtlichen Körperfunktionen wie Atmung, Kreislauf, Nahrungsaufnahme/Verdauung und Temperatur sondern ist auch in höhere Funktionen wie Stimmung, Schmerzen, Gedächtnis und vor allem das Immunsystem involviert. Dadurch werden diese mittels invasiver und nichtinvasiver Vagusstimulation therapeutischen Maßnahmen zugänglich. (69)

### 2.5.1.2. Ramus auricularis nervi vagi

Der RANV, in einigen Veröffentlichungen als Arnold's Nerv bezeichnet, ist ein Fortsatz pseudounipolarer Ganglienzellen des Ganglion superius im Foramen jugulare. Von diesem zieht er zwischen Knochen und V. jugularis interna zum Canaliculus mastoideus. Möglicherweise hat er dabei Kontakt zum N. tympanicus des N. glossopharyngeus. Der Canaliculus mastoideus, mit einer durchschnittlichen Länge von 5,6 mm, führt den RANV zum Canalis facialis. Danach passiert er die Fissura tympanomastoidea und teilt sich in seine beiden Endäste im Meatus acusticus externus auf. (70, 71) Verbindungen zum N. facialis wurden ebenfalls beschrieben. (71, 72; Abb. 7)

Die zentrale Verteilung der Fasern aus dem Ganglion superius wurde mit Hilfe von Meerrettichperoxidase an Katzen studiert. Hier zeigte sich, dass die Mehrheit der Fasern in die spinalen Kerne des N. trigeminus ziehen und weiter hinab bis in zervikale Segmente des Rückenmarks (Hinterhörner von C3). Ein geringer Teil der Fasern jedoch zog zum Nucleus tractus solitarii und endete im dorsolateralen Unterkern oder stieg weiter ab zu den interstitiellen, dorsalen und kommissuralen Unterkernen. In diesen enden auch afferente Fasern aus den Organen von Hals,



**Abb. 7 Zeichnung des Ramus auricularis nervi vagi (5) mit seinen Verbindungen. (6) postulierte Anastomose, (7) R. auricularis des N. facialis (aus 71)**

Brustkorb und Bauch und dem Sinus caroticus. (73) Eine weitere Untersuchung an Hunden unter Verwendung des Pseudorabiesvirus, dieses ist in der Lage den synaptischen Spalt zu überwinden, zeigte eine Ausbreitung des Virus im oberen vagalen Ganglion, in trigeminalen Kernen und bis in obere lumbale Segmente und Ganglien des sympathischen Grenzstrangs. Ein Befall des NTS wurde nicht gesehen, allerdings ist der verwendete Virussubtyp ein spezifischer Marker für trigeminale und sympathische Nervenbahnen. (74) Funktionelle MRT-Untersuchungen unter tVNS an Menschen gaben darüber hinaus Hinweise auf Verbindungen ins limbische System und den Temporallappen, den Locus coeruleus, Thalamus, präfrontalen Kortex, postzentralen Gyrus und die Inselregion. (29, 31). Neuere Untersuchungen belegten zudem, dass nach Stimulation der Cymba conchae neben anderen vagalen Projektionsorten auch der Nucleus tractus solitarii aktiviert wird. (32) Im somatosensorischen Kortex ist das Ohr in funktionellen Untersuchungen sowohl in der Gesichts- als auch in der Halsregion repräsentiert. (32, 75)

In einer neueren Publikation wurde das Auftreten von myelinisierten Nervenfasern im RANV untersucht. Davon entfallen etwa 50% auf dünne myelinisierte Fasern (2,5 bis 5  $\mu\text{m}$ , A $\delta$ ) und ca. 20% auf dickere myelinisierte Fasern (>7  $\mu\text{m}$ , A $\beta$ ), dies jedoch mit einer großen interindividuellen Variabilität. Auffällig war hier, dass dickere myelinisierte Fasern bei an Diabetes erkrankten Patienten sowie Patienten über 80 Jahren seltener auftraten. Das Verhältnis von dicken myelinisierten Fasern im RANV zum zervikalen N. vagus beträgt 1:5 bis 1:6. (76) Aus welchen weiteren Fasertypen der RANV zusammengesetzt ist und welcher Anteil an der Gesamtfaseranzahl auf diese entfällt, ist bisher noch nicht hinreichend untersucht worden.

### 2.5.1.3. Aufbau und Innervation des Ohres

Das Ohr entwickelt sich aus dem 1. und 2. Schlundbogen und besteht aus einem knorpeligen Gerüst, welches an der Vorderseite nur von Haut bedeckt wird. Ein subkutanes Fettgewebe ist fast nicht vorhanden, so beträgt der Abstand von der Hautoberfläche bis zum Knorpel ca. 1 mm und die

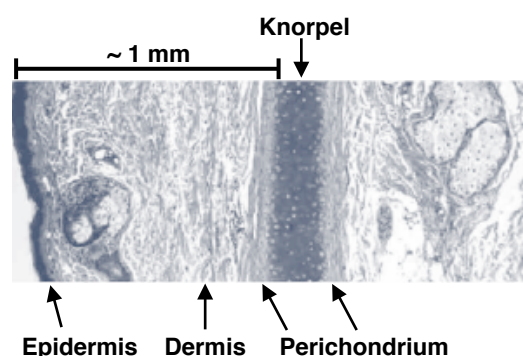
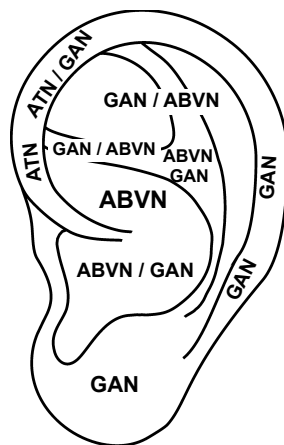


Abb. 8 Histologie der Ohrmuschel (aus 77)

Leitungsbahnen laufen zwischen Perichondrium und Haut. (77; Abb. 8) Aus dem ersten Schlundbogen entwickeln sich Tragus, Crus helices und aufsteigende Helix, die übrigen Strukturen, u.a. Lobulus, Antihelix und die Concha, aus dem zweiten. (77)

Das Ohr wird sensibel und motorisch aus drei verschiedenen Nerven innerviert. Der obere Teil der Helix, Antihelix und Antitragus und äußerer Tragus aus dem N. auriculotemporalis des N. trigeminus. Der untere Teil der Helix, der Lobulus und Teile der Rückseite durch den N. auricularis magnus aus dem Plexus cervicalis. Cymba, Concha auriculæ und der übrige Teil der Rückseite schließlich durch den Ramus auricularis des N. vagus. (77, Abb. 9) Es bestehen interindividuelle Unterschiede in der Ausdehnung und Überlappung der Innervationsgebiete. In einer anatomischen Studie an 14 Ohren von sieben Individuen innervierte der RANV allein zu 100% die Cymba, zu 73% die Antihelix, zu jeweils 45% Cavitas conchæ und Tragus und zu 20% die Crura helices. (77, 78) Andere Quellen gehen von einer Mitbeteiligung der Nn. facialis et glossopharyngeus aus sowie einer Innervation des äußeren Gehörgangs durch den N. vagus. (67, 70)



**Abb. 9 Die Innervationsgebiete des Ohres.**  
**ATN = N. auriculotemporalis, GAN = N. auricularis magnus, ABVN = Ramus auricularis n. vagi (aus 6)**

Ein Fallbericht aus dem Jahre 1927 bestätigt das angenommene sensible Innervationsgebiet des RANV. Der Patient litt aufgrund eines metastasierten Zungenkarzinoms linksseitig an massiven Schmerzen in Hals und Ohr. Nach einer vorangegangenen Neurotomie des zweiten (partiell) und dritten Astes des N. trigeminus waren bereits der Tragus sowie die vordere Wand des Meatus acusticus externus anästhesiert. Nach Neurotomie des N. vagus verschwand auch die Wahrnehmung in Concha, hinterer Wand des Gehörgangs, Antihelix, Antitragus und einem umschriebenen Gebiet hinter dem Ohr. (79)

In einer aktuellen Untersuchung befaßten sich Bermejo et al. mit der Innervation des Ohres. Sie bearbeiteten elf äußere Ohren inklusive deren Meatus acustici externi. Diese wurden der Länge

nach in drei Teile geteilt (oben, hinten-unten, vorn-unten) und, ebenso wie die Concha, in Paraffin eingebettet und anschließend geschnitten. Danach erfolgte die immunhistochemische Aufarbeitung und Färbung. Zur Anwendung kamen zum einen Antikörper, welche sich an alle Nerven anlagern und Antikörper speziell für myelinisierte Nerven. Die Art der Aufbereitung erfasste sämtliches Nervengewebe in den Präparaten, innerhalb und außerhalb des Knorpels, erlaubte jedoch keine Zuordnung der zur Darstellung gekommenen Nervenfasern zu einem bestimmten, peripheren Nerven. Es wurde gezeigt, dass die Nerven in den verschiedenen Abschnitten unterschiedlich dicht verteilt sind. Concha auriculae und anterior-inferiore Wand des Meatus acusticus externus enthielten die geringste Nervendichte und den geringsten Anteil myelinisierter Fasern, die posterior-inferiore und obere Wand sowie die Rückseite der Concha, am Übergang zur Kalotte, entsprechend den höheren Anteil. (80)

## **2.5.2. Technische Grundlagen**

### **2.5.2.1. Sensorische Potentiale allgemein und unter Narkose**

Sensorisch evozierte Potentiale sind, neben den motorisch evozierten Potentialen, eine bewährte, nichtinvasive Untersuchungsmethode zur Diagnostik verschiedenster pathologischer Vorgänge in peripheren Nerven und Gehirn. Das Grundprinzip ist ein adäquater oder elektrischer äußerer Reiz, der bei Überschreiten des Schwellenpotentials der entsprechenden Nervenzelle ein Aktionspotential auslöst, welches über den jeweiligen Nerven nach zentral fortgeleitet wird. Je nach Art des zu untersuchenden Potentials kann der Impuls an verschiedenen Punkten seiner Laufbahn abgegriffen und beurteilt werden. Somatosensibel evozierte Potentiale beispielsweise entlang der Extremitäten und über dem Kortex, visuell oder akustisch evozierte Potentiale über dem Kortex. Beurteilungskriterien sind Latenzen, Amplituden und Form der Potentialantwort. (81)

Wird durch den Reiz in der Zelle eine bestimmte Potentialschwelle überschritten, kommt es zu einem Nettoeinwärtsstrom von Natriumionen und der Ausbildung von Aktionspotentialen, deren Anzahl durch die Höhe des Reizes bestimmt wird. Die Ausbreitung der Aktionspotentiale erfolgt in Richtung der noch nicht erregten Membrananteile. Durch elektrotonische Depolarisation wird schließlich erneut die Schwelle überschritten, welche den Einwärtsstrom von Natriumionen und damit ein weiteres Aktionspotential auslöst. Nach Art des Nerven erfolgt die Ausbreitung kontinuierlich (marklose Fasern) oder saltatorisch entlang der Ranvierschen Schnürringe (markhaltige Fasern), woraus sich unter anderem die Leitungsgeschwindigkeit der verschiedenen Nervenfaserklassen ergibt. (82; Tab. 6)

**Tab. 6 Klassifikation der afferenten Nervenfasern nach Reflexstudien von Lloyd und Hunt (Klassifikation nach Summenaktionspotenzialmessungen von Erlanger und Gasser) (nach 95)**

Fasergruppe	Leitungsgeschwindigkeit (Durchmesser)	Funktion
I (A $\alpha$ )	50–80 m/s	Ia: Primäre Muskelspindelafferenzen Ib: Afferenzen von Golgi-Sehnenorganen
II (A $\beta$ )	30–70 m/s (7–14 $\mu$ m)	Sekundäre Muskelspindelafferenzen Afferenzen von Mechanorezeptoren der Haut
III (A $\delta$ )	2–33 m/s (2–7 $\mu$ m)	Afferenzen von Kälterezeptoren der Haut Afferenzen von Nozizeptoren (Haut, Muskeln, Viszera) Afferenzen von Mechanorezeptoren der Haut
IV (C)	0,4–1,8 m/s (0,4–0,8 $\mu$ m)	Afferenzen von Wärme- und Kälterezeptoren der Haut Afferenzen von Nozizeptoren (Haut, Muskeln, Viszera) Afferenzen von Mechanorezeptoren der Haut

Die Ableitung der evozierten Potentiale erfolgt als Nahfeldableitung über der Hautoberfläche des entsprechenden Nerven (das heißt, die Ableitelektroden befinden sich maximal drei bis vier cm vom neuronalen Generator entfernt (83)) oder als Fernfeldableitung. Durch die Erregung der Nervenfasern entsteht ein Dipol, dessen elektrische Felder sich mittels Volumleitung ausbreiten und so auch in größerer Entfernung zum Entstehungsort abgegriffen werden können. Das aufgezeichnete Potential kann sowohl skalpnegativ als auch skalppositiv sein, auch in Abhängigkeit von der Lage der Ableitelektroden zum Dipol. Dabei werden positive Potentiale als Ausschlag nach unten dargestellt, negative als Ausschlag nach oben. Eine weitere Einteilung orientiert sich an der Zeit nach dem Reiz bis zum Auftreten des Potentials. Beträgt diese weniger als 30 ms spricht man von frühen, über 75 ms von späten Potentialen. Zwischen 30 und 75 ms liegen die mittleren. Die Potentialausbildung wird weiterhin beeinflusst durch Änderungen der Form und Größe oder der Leitfähigkeit des Volumleiters, Änderungen der Ausrichtung des Vektors des elektrischen Feldes durch Richtungsänderungen des Nerven und synaptische Verschaltungen. (81) Da evozierte Potentiale im Vergleich zum „einfachen“ Oberflächen-EEG eine ungleich kleinere Amplitude haben (das EEG im Bereich von ca. 100  $\mu$ V, evozierte Potentiale dagegen wenige  $\mu$ V) müssen diese dort herausgefiltert werden. Dies geschieht, indem man das Signal reizgetriggert über eine vorher festgelegte Zeit aufzeichnet und je nach Fragestellung bis zu über 1000 Einzelantworten summiert, wodurch das EEG gegen Null gemittelt wird. Das Signal wird außerdem verstärkt, mittels Hoch- und Tiefpassfilter gefiltert beziehungsweise kontaminierte Antworten durch eine Artefaktunterdrückung entfernt und zur weiteren Verarbeitung und Speicherung digitalisiert. (82)

Ein weiteres Problem ist die Unterscheidung zwischen neurogenen und myogenen Potentialanteilen bzw. die Kontamination neurogener durch myogene Antworten, zum Beispiel bei der Aufzeichnung trigeminaler evozierter Potentiale (84) oder zervikaler evozierter Vaguspotentiale. (85) Dabei zeichnen sich myogene Potentiale durch eine große inter- und intraindividuelle Variabilität aus. (81)

Eine Aufzeichnung unter Muskelrelaxation kann zur Klärung des Ursprungs beitragen und die Qualität der Kurven durch Ausschaltung von Muskelartefakten verbessern. Zu beachten ist hierbei, dass die weiteren zur Narkose verwendeten Medikamente die Ausprägung der Potentiale ebenfalls beeinflussen können. Dies bezieht sich jedoch hauptsächlich auf die späteren, kortikalen Potentialanteile, frühe evozierte Hirnstammpotentiale ( $< 30$  ms) und reine axonale Leitung sind recht stabil gegenüber den Effekten von Anästhetika und Muskelrelaxantien. (83) So verlängert die intravenöse Gabe von Propofol in Narkose-üblichen Dosierungen die Latenz der Wellen I, III und IV der FAEP um weniger als fünf Prozent, die Amplituden werden nicht beeinflusst. Auch nach der Gabe von Sufentanil wurden keine Veränderungen von Latenzen und Amplituden der FAEP festgestellt. Inhalative Anästhetika führen zu geringen Verlängerungen der Latenz der FAEP ohne jedoch die Amplitude der Wellen I-V zu beeinflussen. Auch teilweise oder voll ausgeprägte Muskelrelaxation beeinflusst nicht die Ausprägung der Latenz oder Amplitude evozierter Potentiale während des intraoperativen Monitorings. (86)

#### 2.5.2.2. 10-20-System

Die Anordnung der Ableitelektroden am Kopf erfolgt zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse nach dem internationalen 10-20-System. Dabei werden die Elektrodenpositionen individuell ausgehend von den Punkten Nasion und Inion sowie den präaurikulären Punkten in Abständen von 10 oder 20 Prozent der einzelnen Messstrecken festgelegt und korrespondieren mit den darunterliegenden Hirnarealen. Die Bezeichnung der einzelnen Positionen erfolgt mit einem Buchstaben für die Lage auf dem Kopf, F zum Beispiel steht für Frontal, C für Zentral, T für Temporal und O für Okzipital, und einer Ziffer. Gerade Zahlen repräsentieren dabei die rechte Seite und ungerade die linke. (87; Abb. 10)

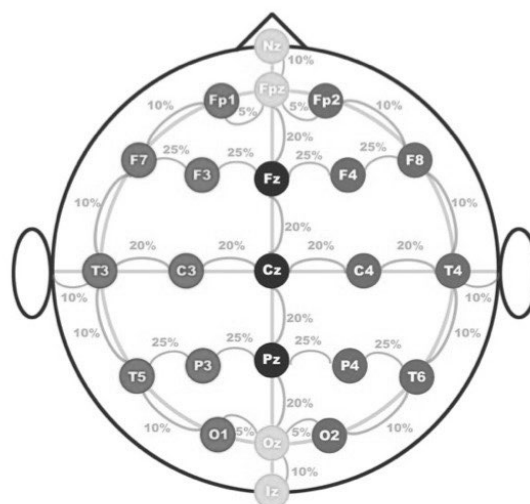


Abb. 10 10-20-System (Quelle: Internet (<http://www.diytdcs.com/tag/1020-system-positioning/>))

### **3. Fragestellung**

#### **3.1. Ziel der Arbeit**

Ziel der vorliegenden Studie war die Reproduktion der vorangegangenen Arbeiten zu den VSEP und die artefaktfreie Ableitung der oben beschriebenen Potentiale unter Ausschaltung der Muskelaktivität, da, wie dargestellt, die Kontamination durch Muskelaktivität ein häufiges Problem bei der Beurteilung sensorisch evozierter Potentiale darstellt. Außerdem sollten weitere Untersuchungen zur Klärung der Herkunft dieses Phänomens durchgeführt werden.

#### **3.2. Aufgaben**

1. Ableitung der Potentiale vor und nach Einleitung einer Vollnarkose sowie unter Vollrelaxation und nach Erholung von derselben.
2. Ableitung der Potentiale vor und nach lokaler subkutaner Blockade des Stimulationsortes mit Lidocain 2%.
3. Als Negativkontrolle Ableitung der Potentiale vor und nach subkutaner Infiltration des Stimulationsortes mit NaCl 0,9%.
4. Ableitung der Potentiale vor und nach topischer Blockade des Stimulationsortes mit EMLA-Crème.

## 4. Material und Methoden

### 4.1. Studiendesign

Wir führten eine prospektiv-experimentelle Studie an Patienten der Gynäkologie, Neuro- und Unfallchirurgie sowie freiwilligen, gesunden Probanden durch. Diese erhielten teilweise eine Aufwandsentschädigung. Der Untersuchung ging die Aufklärung und Einwilligung der Teilnehmer voraus. Ein positives Votum der örtlichen Ethikkommission lag vor.

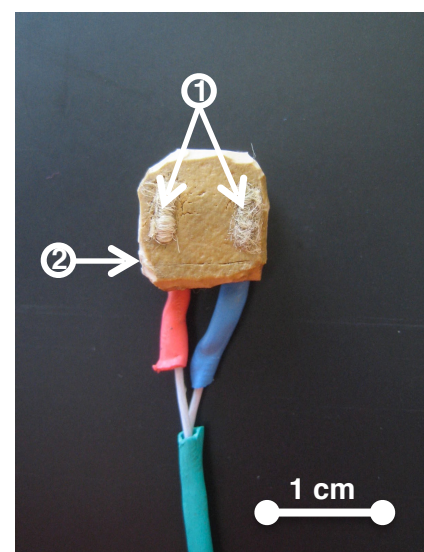
Die Relaxationsstudie fand zwischen März und Mai 2010 im Aufwachraum des Zentral-OP 1 der Klinik für Anästhesie des Universitätsklinikums Greifswald statt. Die Untersuchung der Probanden zwischen März 2010 und März 2017.

Die Einschlusskriterien umfassten gesunde, volljährige Freiwillige bzw. Patienten mit Status I oder II der American Society of Anesthesiologists, welche in die Studie eingewilligt hatten. Es durften keine neurologischen oder psychiatrischen Erkrankungen sowie keine Kontraindikationen für eine elektrische Stimulation, z.B. ein Herzschrittmacher, vorliegen. Des Weiteren kein chronischer Gebrauch von Analgetika, Psychopharmaka, Sedativa oder Alkohol sowie keine lokalen Infektionen oder andere topische Erkrankungen im Bereich der Ableit- oder Stimulationsorte.

### 4.2. Material

Zur Aufzeichnung der evozierten Potentiale wurde im OP ein Nihon Kohden MEB 2000 verwendet, für die Probandenstudien ein Nihon Kohden 9200G.

Die elektrische Stimulation erfolgte mittels handgefertigter Elektroden, nach der Beschreibung von Fallgatter et al. konstruiert. (49) Sie bestanden aus zwei rostfreien Stahldrähten (Abb. 11, 1; Abmessungen 0,75 x 0,35 x 8 mm), die mit Wolle umwickelt und auf einem kleinen Silikonstück der Größe 9 x 9 x 2,1 mm (Abb. 11, 2), im Abstand von 5 mm befestigt waren. Jeder Stahldrath war an einen Leitungsdraht gelötet und wurde darüber mit dem Stimulationsausgang des Nihon Kohden verbunden. Die Elektrode wurde mit handelsüblichen, geräuschblockenden Ohrstöpseln fixiert.



**Abb. 11 Stimulationselektrode**



Die Stimulations- und Aufnahmeparameter orientierten sich an vorangegangenen Arbeiten. (51, 60, 61) Zur Stimulation wurden elektrische Rechteckimpulse von 0,1 ms Dauer, mit einer Frequenz von 0,5 Hz und einer Intensität von ca. 8 mA eingesetzt. Es wurden 100 Artefakt-freie Impulse durch einen Band-pass-Filter von 0,1 Hz bis 1 kHz aufgezeichnet und gemittelt. Die Analysezeit betrug 20ms, in die Auswertung einbezogen wurden die ersten 10 ms.

Die Überwachung der Narkosetiefe erfolgte mit Hilfe des Bispectral Index (BIS; BIS Vista mit BIS Quatro-Elektroden, Aspect Medical Systems). Dies ist ein dimensionsloser Wert und wird ermittelt, indem über eine BIS-Elektrode oberhalb des Auges bis zur Schläfe frontale EEG- sowie myogene Potentiale aufgezeichnet und nach einem spezifischen Algorithmus verrechnet werden. Werte unter 50 zeigen eine tiefe Narkose an. (88)

Die Messung des Relaxationsniveaus erfolgte mit einem Relaxometer (Innervator NS 252, Fisher&Paykel Healthcare) nach der Train-of-Four-(TOF-)Methode. Hierbei werden die Muskelantworten des M. adductor pollicis auf eine Serie von vier Reizen mit einer Frequenz von 2 Hz erfaßt. Im Normalzustand sind alle vier Antworten gleich stark ausgeprägt. Der Verlust der vierten Antwort entspricht einer neuromuskulären Blockade von 75-80%. Bleiben alle vier Antworten aus, so ist dies mit einer 98-100%igen Blockade assoziiert. (89)

Zur lokalen subkutanen Blockade des Stimulationsortes wurde handelsübliche 2%ige Lidocaininjektionslösung verwendet sowie 0,9%ige NaCl-Lösung als Negativkontrolle. Die Applikation erfolgte mit einer 30 G-Kanüle. Zur lokalen topischen Blockade kam handelsübliche EMLA-Crème zur Anwendung, ein Gemisch aus Lidocain und Prilocain mit je 25mg/g Wirkstoff und einer maximalen Eindringtiefe in die Haut von 5 mm.

### **4.3. Probanden**

Die Studie zum Ursprung der Skalpantworten nach transkutaner elektrischer Vagusnervstimulation setzte sich aus verschiedenen Teiluntersuchungen zusammen.

Zur Darstellung der Skalpantworten unter Vollrelaxation wurden Patienten aus den Kliniken für Neuro- und Unfallchirurgie sowie der Gynäkologie rekrutiert, welche sich einer elektiven extrakraniellen Operation in Vollnarkose unter Vollrelaxation unterziehen würden. Zur Untersuchung der Potentiale unter topischer und lokaler Lokalanästhetikablockade sowie NaCl-Injektion konnten gesunde Probanden gewonnen werden. Als Ausschlusskriterien galten neurologische oder psychiatrische Erkrankungen und entsprechende Medikation, implantierte Elektrostimulationsgeräte und Infektionen im Bereich der Stimulations- oder Ableitorte.

#### **4.4. Aufzeichnung der evozierten Potentiale**

Die Vorbereitung zur Aufzeichnung der evozierten Potentiale erfolgte bei allen Teilnehmern auf die gleiche Art und Weise. Nach Aufklärung und Einwilligung des Teilnehmers wurden die Elektrodenpositionen C4-F4 und T4-O2 entsprechend des 10/20-Systems markiert und mit abrasiver Paste behandelt, um möglichst gute Aufnahmebedingungen zu schaffen und die Impedanzen unter  $2\text{ k}\Omega$  zu halten. Die Aufnahmeelektroden wurden mit Elefix-Paste befestigt. Eine selbstklebende Elektrode an der rechten oder linken Schläfe diente als Erdungselektrode. Der Stimulationsort, die Innenseite des rechten Tragus, wurde ebenfalls gereinigt.

Den Patienten der Relaxationsstudie wurde außerdem das anästhesiologische Standardmonitoring (nichtinvasive Blutdruckmessung, EKG, Pulsoxymetrie) angelegt sowie die BIS-Elektrode zur Überwachung der Narkosetiefe und die Elektroden des Relaxometers zur Kontrolle der Vollrelaxation und deren Erholung. Zur Überprüfung der Körpertemperatur diente ein Ohrthermometer. Die Kreislaufparameter Herzfrequenz und Blutdruck wurden im Bereich von  $\pm 20\%$  des Ausgangswertes gehalten, die Körpertemperatur sollte um nicht mehr als  $\pm 1^\circ\text{C}$  abweichen. Die lokalen Blockadestudien wurde ohne Kreislaufmonitoring durchgeführt.

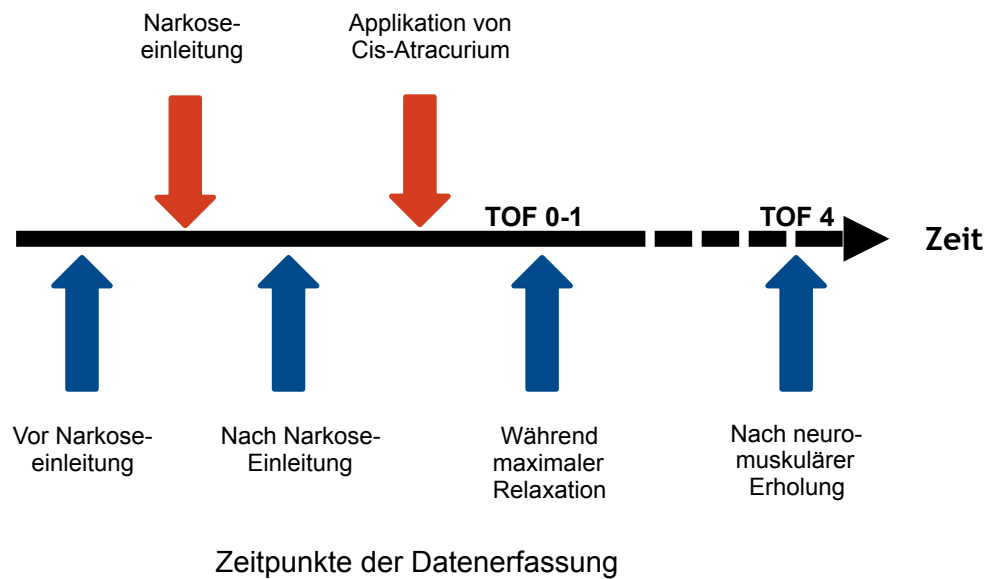
Nach Ende der Untersuchung wurden die Elektroden entfernt und die Teilnehmer zu eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen befragt.

##### **4.4.1. Ablauf der Relaxationsstudie**

Die EEG-Antworten auf die aurikuläre Stimulation wurden vor und nach der Narkoseeinleitung, während maximaler Muskelrelaxation unter Cis-Atracurium und nach Erholung von derselben noch unter Vollnarkose (TIVA) aufgezeichnet.

Nach der Vorbereitung erfolgte die erste Aufnahme der evozierten Potentiale im wachen Zustand des Patienten. (Abb. 12) Daraufhin wurde die Narkose mit Propofol ( $2\text{--}3\text{ mg/kg KG}$ ) und Fentanyl ( $2\text{--}3\text{ }\mu\text{g/kg KG}$ ) eingelitten. Zur Aufrechterhaltung erhielten die Patienten Propofol von  $4\text{--}8\text{ mg/kgKG/h}$ . Zur Atemwegssicherung wurde zunächst eine Larynxmaske eingeführt und die Patienten kontrolliert beatmet, um die endtidale  $\text{CO}_2$ -Konzentration zwischen 33 und 40 mmHg zu halten. Bei BIS-Werten zwischen 50 und 35 erfolgte eine zweite Aufnahme im narkotisierten aber noch unrelaxierten Zustand. Nun wurde Cis-Atracurium ( $0,1\text{ mg/kgKG}$ ) verabreicht und die Patienten intubiert. Bei einem TOF-Index von 0-1, also Vollrelaxation, wurden die Skalpantworten ein drittes Mal erfaßt. Nach der Erholung von der neuromuskulären Relaxation, gekennzeichnet durch einen TOF-Index 4, aber noch unter Vollnarkose, erfolgte die vierte Messung der evozierten Potentiale.

Bei einzelnen Patienten wurden Antworten unter teilweiser Erholung von der Relaxation (TOF zwischen 2 und 3) aufgezeichnet.



**Abb. 12 Ablauf der Relaxationsstudie, TOF = Train of four-Methode**

#### 4.4.2. Ablauf der Probandenstudien

Auch hier wurden nach der Vorbereitung die Ausgangswerte (Baseline) aufgenommen. Danach wurden die einzelnen Untersuchungsbedingungen (Lidocain s.c., NaCl s.c., EMLA-Crème) im Bereich des Stimulationsortes appliziert und die Intensität der Pinprick-Wahrnehmung getestet. Im weiteren Verlauf erfolgten mehrere Messungen im Abstand von durchschnittlich 10 Minuten bis ungefähr eine Stunde nach der Intervention. Vor den Messungen wurde jeweils die Pinprick-Wahrnehmung getestet und die Probanden hinterher zu den Stimulationswahrnehmungen befragt.

Um den Probanden die Einschätzung der Wahrnehmung zu vereinfachen, wurde eine vierstufige Graduierung vorgegeben: 0 entspricht keiner Wahrnehmung, 1 entspricht einer geringen Empfindung, 2 entspricht der halben Stärke und bei 3 ist wieder die volle Wahrnehmung zurückgekehrt.

Die Definition der Messzeitpunkte ist in Tabelle 7 dargestellt. Diese Einteilung kommt auch in der Beschriftung der Beispielkurven zu den Probandenstudien zur Anwendung.

Tab. 7 Definition der Messzeitpunkte								
Zeitpunkt	T1	T2	T3	T4	T5	T6	T7	T8
Minuten nach Applikation	Baseline	5-12	13-20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 61

#### **4.5. Endpunkte und Statistik**

Die Auswertung der Kurven erfolgte mit der im Aufnahmeprogramm integrierten Software. Die Peaks der Kurven wurden manuell nach der vorbeschriebenen Reihenfolge P1-N1-P2 markiert und die Peak-Latenzen (in ms) und Peak-zu-Peak-Amplituden (in  $\mu\text{V}$ ) ausgemessen. Die Erfassung der Pinprick- und Stimulationswahrnehmung in den Untersuchungsbedingungen Lidocain und EMLA erfolgte in vier Abstufungen: 0 entsprach keiner Wahrnehmung, 1 einer geringen, 2 der halben Stärke und 3 der vollen Wahrnehmung im Vergleich zur ersten Aufnahme. Zur statistischen Auswertung der Messergebnisse kamen der t-Test für gepaarte Untersuchungen sowie die Bonferroni-Korrektur bei multiplen Vergleichen zur Anwendung. P-Werte unter 0,05 wurden als statistisch relevant angesehen.

## 5. Ergebnisse

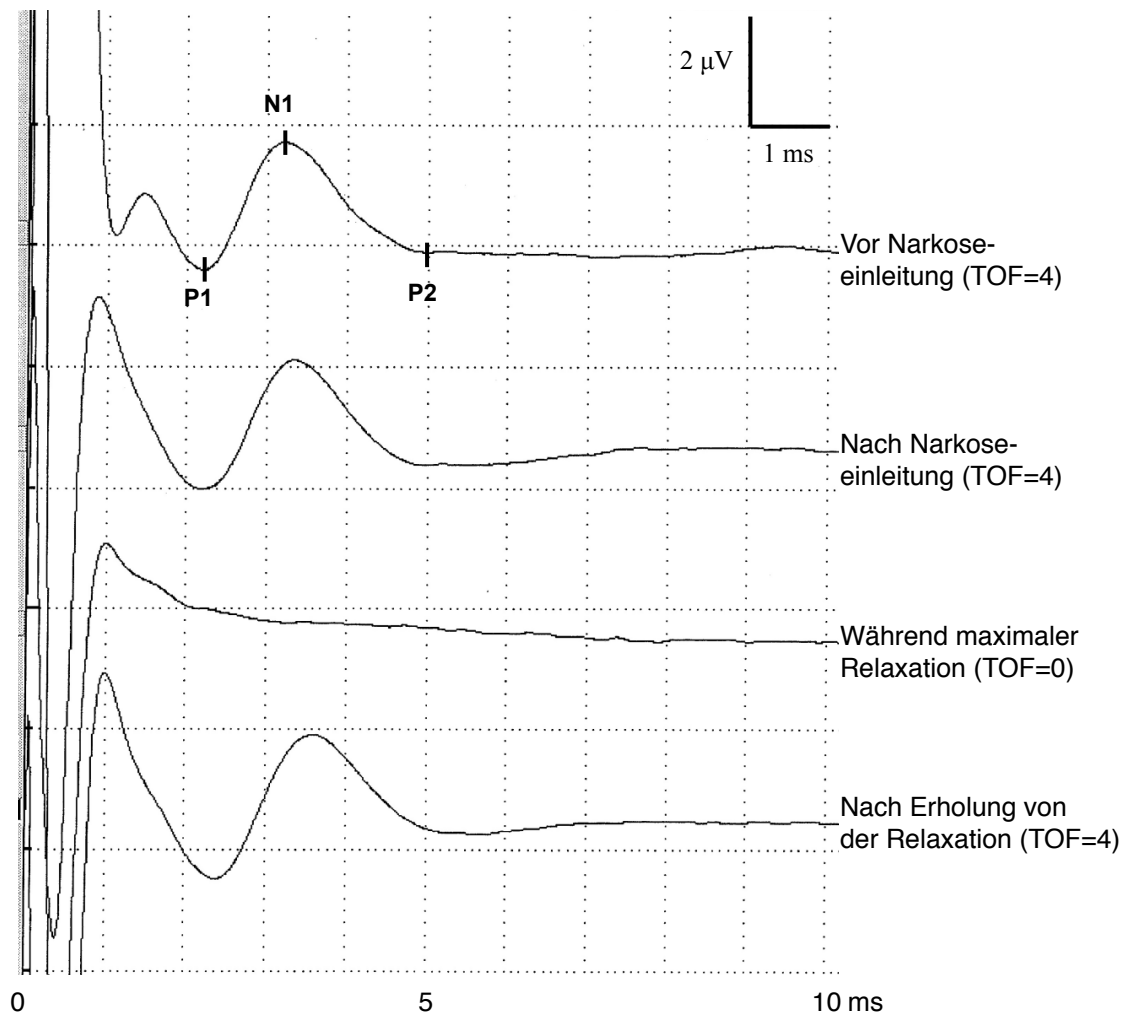
### 5.1. Relaxationsstudie

Vierzehn Patienten (davon fünf Frauen) zwischen 26 und 54 Jahren wurden in die Studie eingeschlossen.

Bei allen Patienten konnten die Skalpantworten mit den vorbeschriebenen Wellen P1, N1 und P2 vor und nach der Narkoseeinleitung sowie nach der Erholung von der neuromuskulären Blockade reproduziert werden. Die Latenzen von P1 und N1 waren nach der Erholung von der neuromuskulären Blockade im Vergleich zur Baseline verlängert. Die Amplituden der Skalpantworten in T4O2 waren größer als die in C4F4. (Tab. 8)

Tab. 8 Latenzen und Amplituden der Skalpantworten auf tVNS an der Innenseite des rechten Tragus						
Peaks	Ableitung	Zeitpunkte der Aufnahme			P-Wert <sup>a</sup>	
		T1	T2	T4	T1 vs. T3	T2 vs. T3
<b>Latenzen (ms)</b>						
P1	T4O2	<b>1,62 ± 0,62</b>	<b>1,62 ± 0,66</b>	<b>1,77 ± 0,59</b>	0,009	0,018
	C4F4	<b>2,07 ± 0,64</b>	2,12 ± 0,59	<b>2,19 ± 0,63</b>	0,048	n.s.
N1	T4O2	<b>2,51 ± 0,76</b>	2,60 ± 0,78	<b>2,72 ± 0,74</b>	0,004	n.s.
	C4F4	<b>3,23 ± 1,19</b>	3,45 ± 1,28	<b>3,62 ± 1,40</b>	0,025	n.s.
P2	T4O2	4,69 ± 1,59	4,85 ± 1,77	4,82 ± 1,52	n.s.	n.s.
	C4F4	4,64 ± 1,98	4,83 ± 2,37	4,92 ± 2,47	n.s.	n.s.
<b>Amplituden (µV)</b>						
P1-N1	T4O2	6,70 ± 4,09	7,42 ± 3,89	5,08 ± 3,53	n.s.	n.s.
	C4F4	2,32 ± 1,44	2,94 ± 2,31	2,34 ± 1,84	n.s.	n.s.
P1-P2	T4O2	7,92 ± 5,94	7,35 ± 5,76	6,95 ± 8,24	n.s.	n.s.
	C4F4	1,15 ± 1,03	2,14 ± 1,66	1,44 ± 0,93	n.s.	n.s.
N1-P2	T4O2	<b>14,99 ± 8,78</b>	<b>15,17 ± 8,73</b>	<b>12,59 ± 8,47</b>	n.s.	n.s.
	C4F4	<b>1,25 ± 0,73</b>	<b>1,35 ± 1,01</b>	<b>0,82 ± 0,59</b>	n.s.	n.s.
<b>P-Wert<sup>a</sup> T4O2 vs. C4F4</b>		0,045	0,006	0,003		
<b>T1 = Vor Narkoseeinleitung, T2 = Nach Narkoseeinleitung, T4 = Nach Erholung von der Vollrelaxation, Angabe der Werte in MW ± SD, statistisch signifikante Werte sind fett gedruckt, <sup>a</sup> = P-Werte sind Bonferroni-adjustiert</b>						

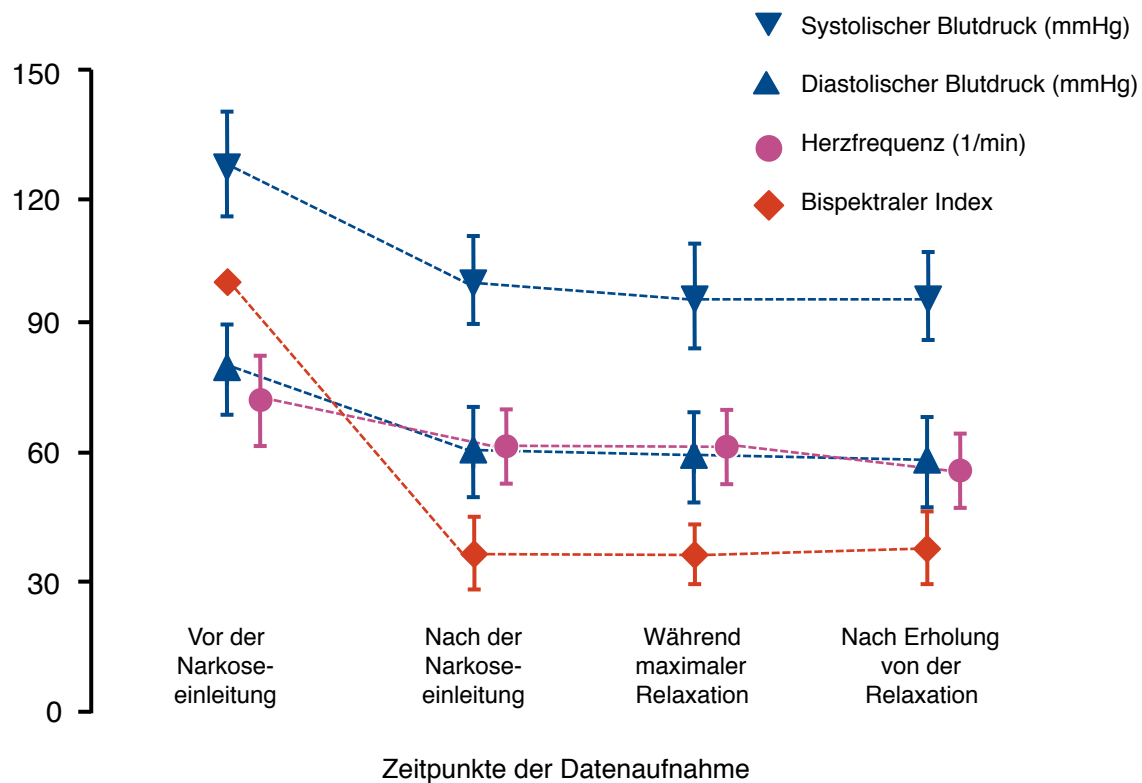
Die Skalpantworten verschwanden während der neuromuskulären Blockade mit Cis-Atracurium bei TOF-Werten von 0-1 und kehrten nach der Erholung von der neuromuskulären Blockade (TOF 4), doch weiterhin unter Vollnarkose, bei allen Studienpatienten zurück. (Abb. 13) Vereinzelt während der Erholungsphase von der Relaxation (TOF 2-3) zeigten eine verminderte Ausbildung der Amplitude im Vergleich zu den Zeitpunkten 1, 2 und 4. Zwei der Patienten zeigten ein stimulationssynchrones Zucken der Kopfmuskeln nach der Narkoseeinleitung und nach der Erholung von der neuromuskulären Blockade.



**Abb. 13 Beispielkurven der Relaxationsstudie**

**1 Patient, ♂, 50 Jahre, Ableitung T4-O2, gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten**

Die Patienten beschrieben die Stimulation vor der Narkoseeinleitung nicht als schmerzhaft oder unangenehm. Es wurden keine Veränderungen von Herzfrequenz oder Blutdruck, welche als Reaktion auf die vagale Stimulation hätten auftreten können, beobachtet. (Abb. 14)



**Abb. 14 Übersicht über das Verhalten von Blutdruck, Herzfrequenz und BIS während der Relaxationsstudie**

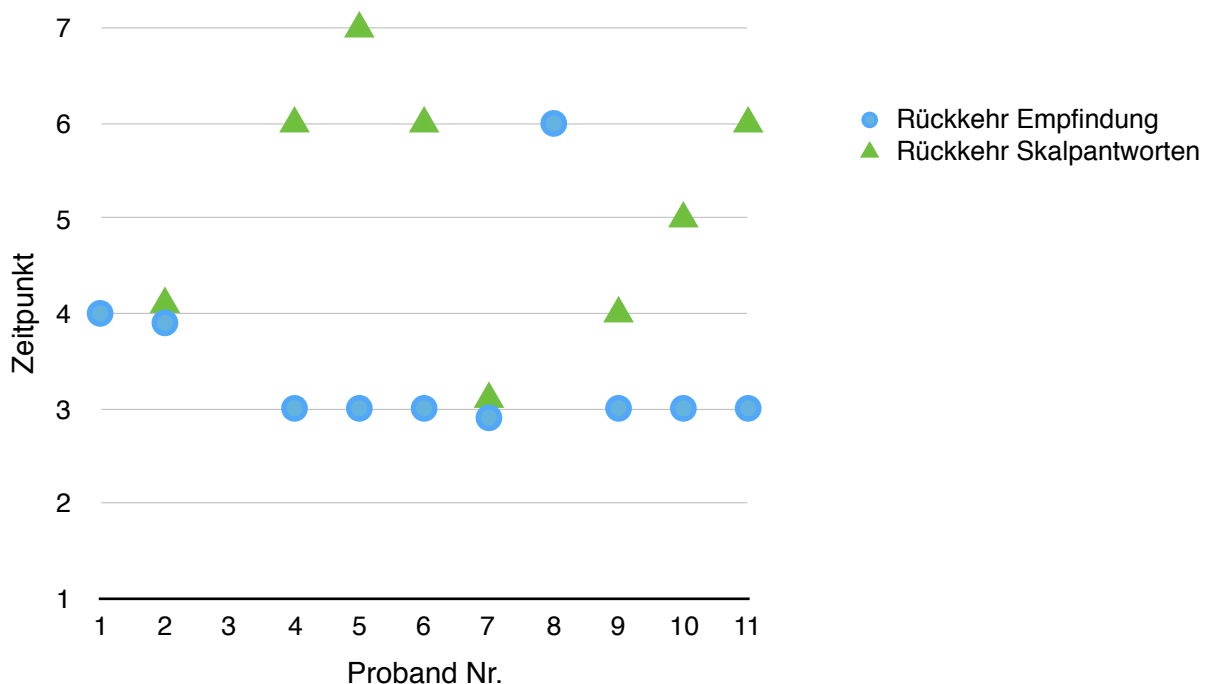
## 5.2. Probandenstudien mit subkutaner und topischer Lidocainblockade sowie subkutaner NaCl-Injektion

### 5.2.1. Subkutane Lidocainblockade und NaCl-Injektion

In die Studie zur subkutanen Lidocainblockade konnten elf Teilnehmer (davon sechs Frauen) zwischen 25 und 49 Jahren (Mean  $\pm$  SD  $31 \pm 7,3$  Jahre) eingeschlossen werden. Auch hier wurden zum Zeitpunkt 1 (Baselinemessung) in allen Probanden die Skalpantworten mit den entsprechenden Wellen P1, N1 und P2 reproduziert. Nach der subkutanen Injektion von Lidocain 2% von durchschnittlich 0,47 ml pro Proband verschwanden bei sieben von neun Teilnehmern zum Zeitpunkt 2 (zwischen 5 und 12 Minuten nach Injektion) die spezifischen Antworten in T4O2. Bei Proband Nr. 7 blieb sie trotz nicht vorhandener Wahrnehmung erhalten, bei Teilnehmer Nr. 9 teilweise (N1 und P2). Hier verlor sich die Antwort in T4O2 zum Zeitpunkt 3 (zwischen 13 und 20 min). In acht von neun Teilnehmern traten die Skalpantworten in C4F4 nicht mehr auf, bei Proband Nr. 10 ließen sich noch die Antwortbestandteile P1 und N1 aufzeichnen. Bei zwei Probanden (Nr. 2 und 8) erfolgte die erste Verlaufsmessung zum Zeitpunkt 3. In Nr. 2 verlor sich nur die Skalpantwort in C4, in T4O2 blieb sie erhalten, bei Nr. 8 ließen sich keine Antworten aufzeichnen. Pinprick- und Stimulationswahrnehmung waren zum Beginn der 2. Aufnahme/Zeitpunkt 2 (bzw. Zeitpunkt 3 bei Nr. 2) bei neun von zehn Probanden nicht vorhanden. Zwei Teilnehmer (Nr. 6 und

10) gaben zum Ende des Durchlaufs hin eine schwache Stimulationswahrnehmung an, ein weiterer (Nr. 11) ein dumpfes Pinprickempfinden bei fehlender Stimulationswahrnehmung. Trotz negativer Pinpricktestung gab Proband Nr. 8 zur ersten Verlaufsmessung zum Zeitpunkt 3 eine schwache Wahrnehmung an, welche sich in der nächsten Aufnahme verlor und erst zum Zeitpunkt 6 (41 bis 50 min nach Lidocainapplikation) wieder auftrat. Die Teilnehmer Nr. 2, 7, 9 und 10, bei denen Skalpantworten zur ersten Verlaufskontrolle nach Lidocaininjektion erhalten blieben, gaben zum jeweiligen Zeitpunkt keine Empfindung an bzw. einer (Nr. 10) zum Ende des Durchlaufs hin.

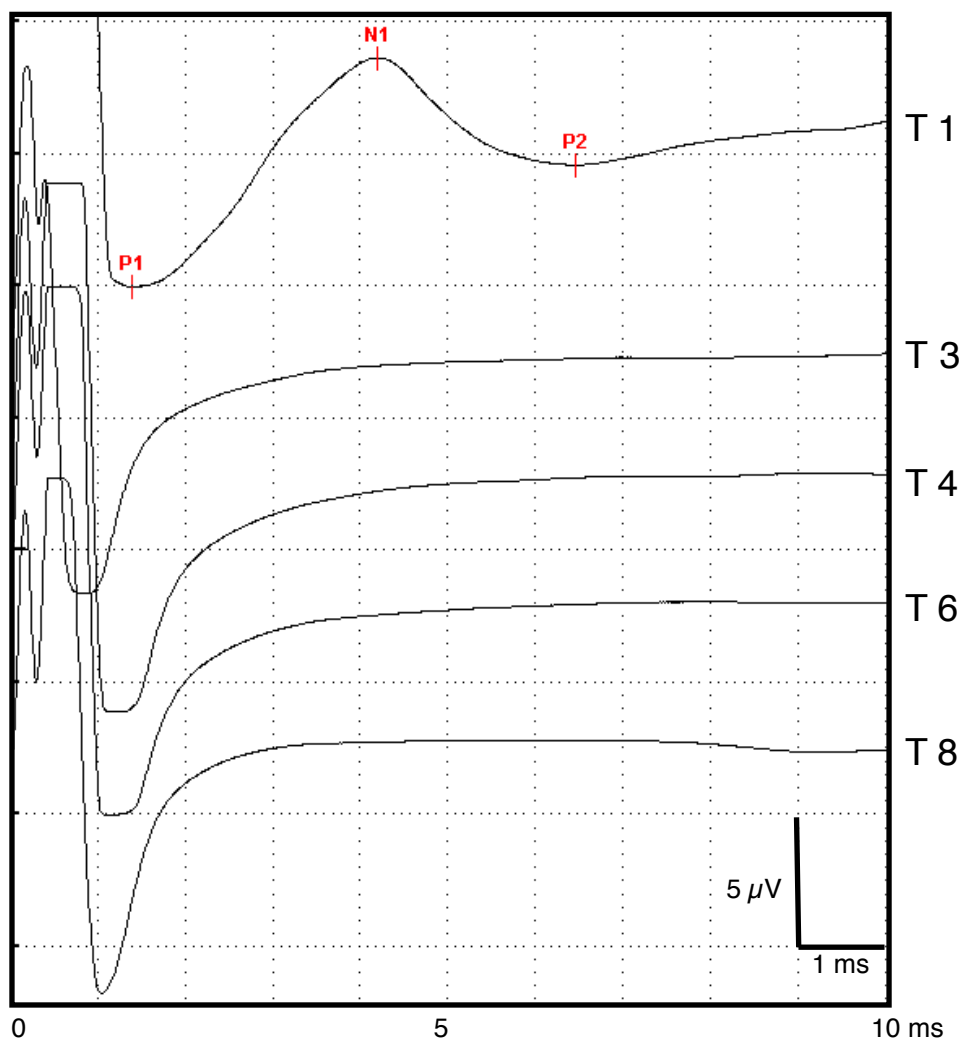
Sieben Teilnehmer (Nr. 4, 5, 6, 9, 10, 11) gaben ab Zeitpunkt 3 wieder eine mindestens schwache Stimulationswahrnehmung an (Abb. 15), Nr. 4, 5, und 6 jedoch noch ohne Pinprickempfinden. Nur bei Nr. 9 und Nr. 11 war dieses bereits vollständig vorhanden. Bei Proband Nr. 1 kehrte die Wahrnehmung zum Zeitpunkt 4 (21 bis 30 min nach Lidocainapplikation) zurück, bei Nr. 8 zum Zeitpunkt 6. Von einem Probanden (Nr. 3) fehlen die Verlaufsangaben nach Zeitpunkt 3/ab 21 Minuten nach Lidocainapplikation, bis dahin wurde weder ein Empfinden berichtet noch ließ sich eine Skalpantwort aufzeichnen. Zwischen den Zeiten 4 bis 6 (zwischen 21 und 50 min nach Lidocaininjektion) war das Empfinden bei acht Teilnehmern wieder auf Ausgangsniveau. Lediglich zwei Probanden (Nr. 6 und 8) gaben noch eine schwache Wahrnehmung an.



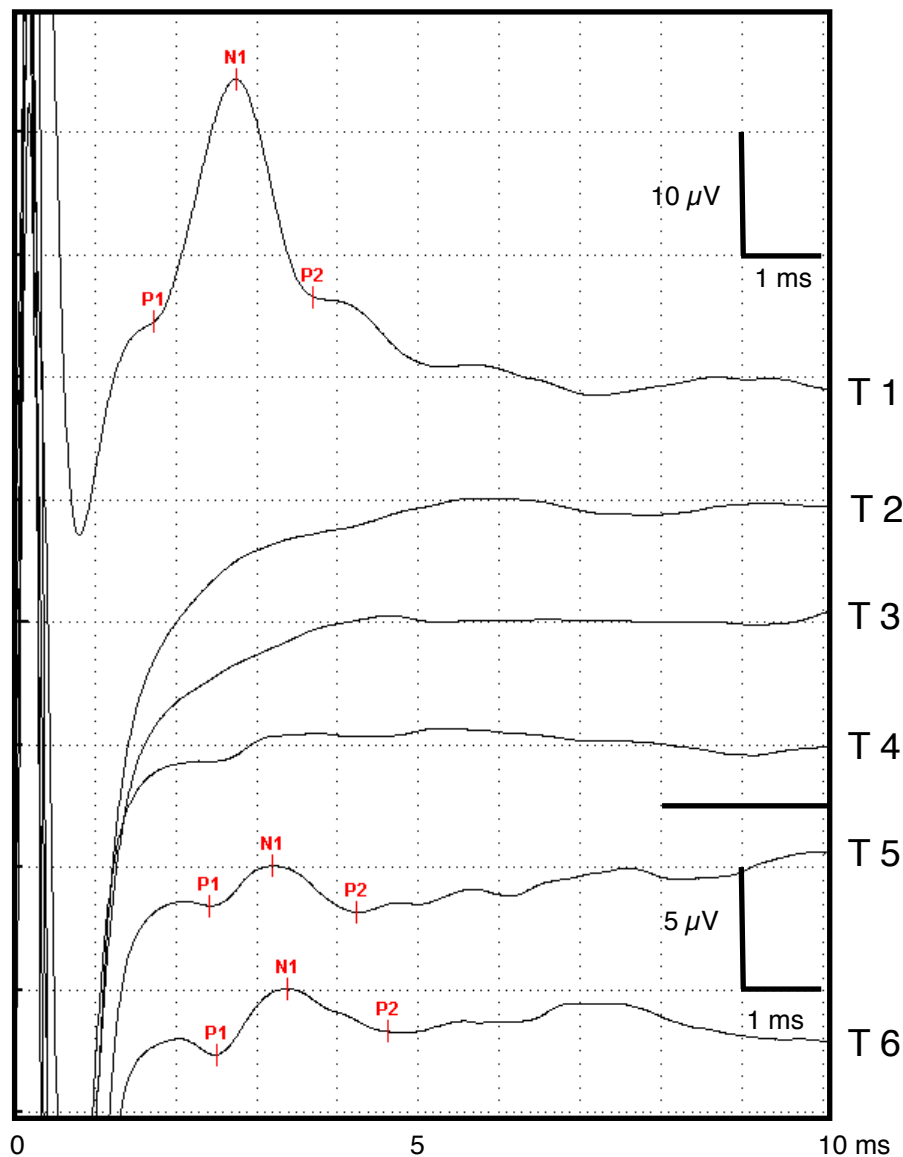
**Abb. 15 Zeitpunkte der Rückkehr von Wahrnehmung und Skalpantworten während der Studie mit Lidocainblockade bei den Probanden 1 bis 11**  
(zur Definition der Zeitpunkte siehe Tabelle 7, Seite 35; bei Proband Nr. 1 und 8 kehrten die Skalpantworten im Untersuchungszeitraum nicht zurück, bei Proband Nr. 3 fehlen die Verlaufsangaben bezüglich Rückkehr von Empfindung und Kurve nach Zeitpunkt 3 (bis hierher keine Antworten), weitere Einzelheiten siehe Text)



Die Rückkehr der Skalpantworten hingegen unterschied sich deutlich zwischen den einzelnen Probanden (Abb. 15) und teilweise zwischen den Ableitungen. Bei zwei Teilnehmern (Nr. 1 und 8) waren nach der Lidocaininjektion im Untersuchungszeitraum keine Skalpantworten mehr evozierbar. (Abb. 16) Bei Teilnehmer Nr. 7 blieben die Kurven, wie bereits beschrieben, zum Zeitpunkt 2 trotz fehlendem Empfinden in T4O2 erhalten und verloren sich nur in C4F4. Interessanterweise verschwanden sie in T4O2 zum Zeitpunkt 4, als Stimulationswahrnehmung und Pinprickempfinden wieder voll zurückgekehrt waren, um zum Zeitpunkt 5 (31 bis 40 min nach Lidocainapplikation) wieder aufzutreten. Auch in C4F4 waren sie zum Zeitpunkt 4 nicht ableitbar, zum Zeitpunkt 5 nur ansatzweise. Bei den Teilnehmern Nr. 4, 5, 6, 9, 10, 11 waren die Skalpantworten erst nach Rückkehr der Wahrnehmung wieder nachweisbar (Abb. 17) und dies variierte auch zwischen den Ableitungen.



**Abb. 16** Beispielkurven der Studie mit Lidocainblockade an der Innenseite des rechten Tragus, ohne Rückkehr der Skalpantworten  
gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten T (zur Definition der Messzeitpunkte siehe Tabelle 7, Seite 35), Ableitung T4-O2, Proband Nr. 8, ♂, 27 Jahre



**Abb. 17 Beispielkurven der Studie mit Lidocainblockade an der Innenseite des rechten Tragus**  
**gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den**  
**verschiedenen Messzeitpunkten T (zur Definition der Messzeitpunkte**  
**siehe Tabelle 7, Seite 35), Ableitung T4-O2, Proband Nr. 10, ♀, 30 Jahre**

Die Latenzen und Amplituden der Skalpantworten sind in Tabelle 9 dargestellt. Auch in dieser Studie waren die Amplituden der Stimulationsantworten in T4O2 höher als in C4F4. Es besteht eine Tendenz zu verringerten Amplitudenhöhen nach Rückkehr der Skalpantworten.

Nebenwirkungen wurden nicht angegeben, deutlich sichtbare Muskelzuckungen nicht beobachtet und entsprechende Empfindungen von den Teilnehmern nicht beschrieben.

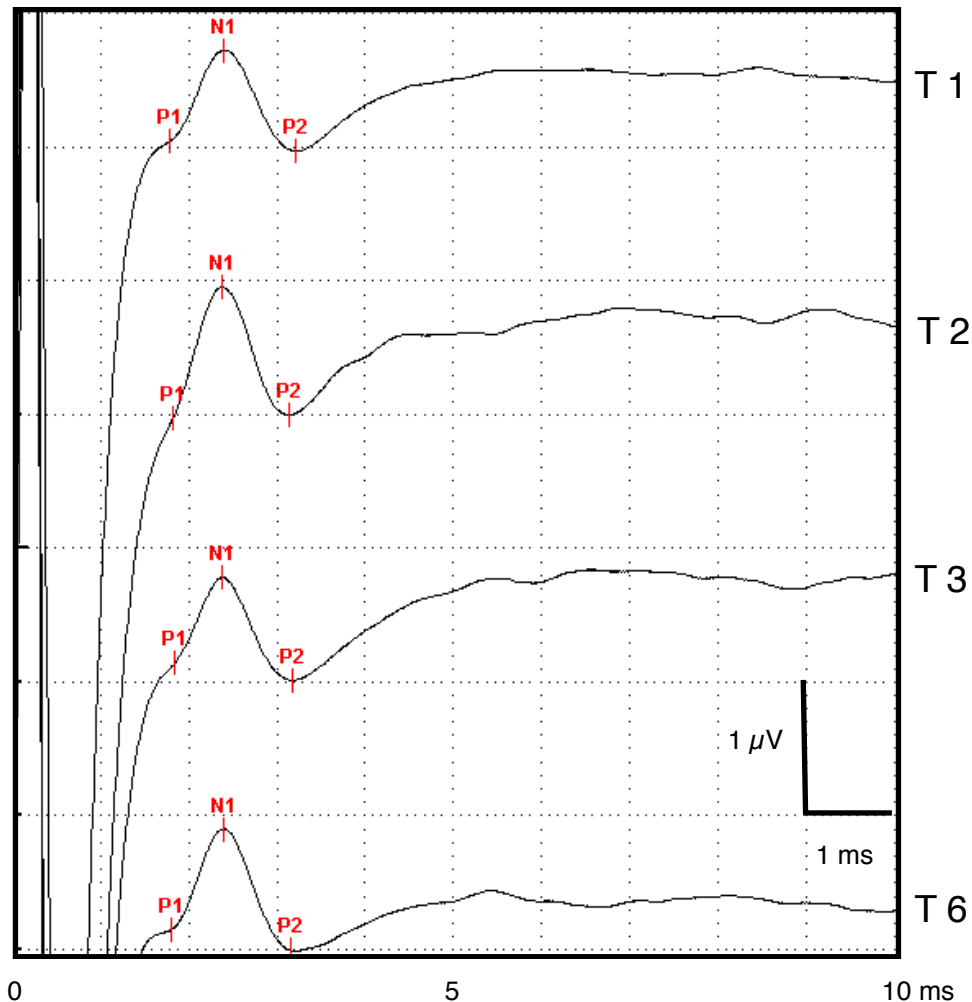
**Tab. 9 Latenzen und Amplituden der Skalpantworten zu ausgewählten Zeitpunkten während der Lidocain-Blockade an der Innenseite des Tragus.**

Peaks	Ableitung	Zeitpunkte der Aufnahme (N = Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Teilnehmer, bei denen die Skalpantworten wieder aufgetreten waren)			
		T1 (N)	T4 (N)	T5 (N)	T6 (N)
Latenzen (ms)					
P1	T4O2	1,67 ± 0,59 (11)	2,62 ± 0,30 (2)	3,61 ± 1,68 (2)	1,82 ± 1,06 (6)
	C4F4	2,18 ± 0,57 (11)	3,57 ± 1,72 (2)	3,08 ± 1,31 (2)	1,80 ± 1,06 (6)
N1	T4O2	2,97 ± 0,70 (11)	4,06 ± 1,04 (2)	4,27 ± 1,53 (2)	3,44 ± 0,39 (5)
	C4F4	3,72 ± 1,07 (11)	5,33 ± 1,53 (2)	5,66 ± 1,84 (2)	3,58 ± 1,81 (4)
P2	T4O2	4,68 ± 1,39 (11)	6,35 ± 1,32 (2)	5,24 ± 1,42 (2)	4,55 ± 0,55 (5)
	C4F4	5,24 ± 1,47 (11)	6,60 ± 2,31 (2)	9,10 (1)	5,57 ± 3,00 (2)
Amplituden (µV)					
P1-N1	T4O2	18,03 ± 21,64 (11)	13,59 ± 14,44 (2)	0,94 ± 1,01 (2)	2,12 ± 2,45 (5)
	C4F4	2,15 ± 1,14 (11)	1,27 ± 0,34 (2)	0,91 ± 0,25 (2)	0,74 ± 0,55 (4)
P1-P2	T4O2	5,63 ± 5,70 (11)	11,04 ± 12,14 (2)	0,26 ± 0,02 (2)	1,44 ± 2,12 (5)
	C4F4	1,22 ± 1,11 (11)	0,47 ± 0,43 (2)	0,54 (1)	0,43 ± 0,56 (2)
N1-P2	T4O2	14,02 ± 16,39 (11)	5,00 ± 1,17 (2)	1,20 ± 0,99 (2)	1,06 ± 0,66 (5)
	C4F4	0,92 ± 0,46 (11)	0,80 ± 0,09 (2)	0,55 (1)	0,23 ± 0,19 (2)

An der Kontrolluntersuchung mittels lokaler subkutaner NaCl-Injektion nahmen zwei Freiwillige (eine Frau, diese nahm auch an der Lidocainblockade teil (Nr. 1)) im Alter von 47 und 34 Jahren teil. Hier wurden ebenfalls in der Baselineaufnahme die vorbeschriebenen Stimulationsantworten in T4O2 reproduziert, in C4F4 bei einem Teilnehmer nur teilweise. Nach der Infiltration mit NaCl (0,3/0,5ml) blieben die Skalpantworten erhalten. (Abb. 18)

Eine statistische Auswertung der Daten erschien bei zwei Teilnehmern nicht sinnvoll, auffällige Veränderungen der Latenzen traten nicht auf, allenfalls eine geringe Tendenz zur Vergrößerung der Amplituden nach der Rückkehr der Skalpantworten.

Pinprick- und Stimulationswahrnehmung wurden nicht beeinflusst. Nebenwirkungen oder Muskelzuckungen wurden nicht beschrieben.



**Abb. 18 Beispielkurven der Studie mit NaCl-Infiltration an der Innenseite des rechten Tragus**  
**gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten T (zur Definition der Messzeitpunkte siehe Tabelle 7, Seite 35), Ableitung T4-O2, Proband Nr. 2, ♀, 34 Jahre**

### 5.2.2. Topische EMLA-Blockade

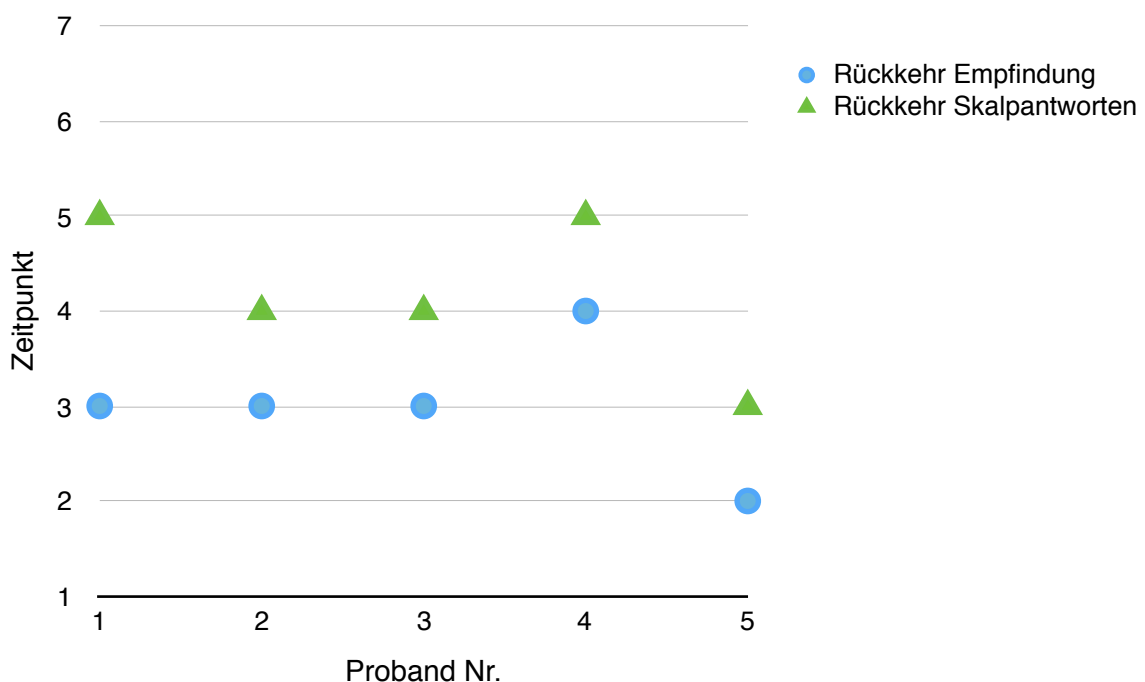
Für die Teilnahme an der Untersuchung mittels topischer Blockade durch EMLA-Crème konnten fünf Probanden (davon drei Frauen; keine Teilnahme an der subkutanen Lidocainblockade) im Alter von 24 bis 48 Jahren gewonnen werden.

In die Auswertung wurde hier nur die Ableitung T4O2 einbezogen, da bei drei der fünf Teilnehmer die Skalpantworten in C4F4 nach der EMLA-Behandlung zwar qualitative und sich im Verlauf zurückbildende Veränderungen zeigten, eine quantitative Auswertung der Kurven nach dem vorbeschriebenen Muster P1-N1-P2 jedoch nicht möglich war.

In allen Teilnehmern konnten in der Ableitung T4O2 die vorbeschriebenen Skalpantworten reproduziert werden. Und auch hier verloren sich die Kurven zum Zeitpunkt 2 bei den Teilnehmern Nr. 1, 3, 4 und 5 vollständig, um zwischen den Zeiten 3 (Nr. 5), 4 (Nr. 3) und 5 (Nr. 1, 4)

zurückzukehren. (Abb. 19 sowie 20 und 21) Bei Teilnehmer Nr. 2 blieb insbesondere der Peak P2 erhalten, die vollständige Stimulationsantwort trat ab Zeitpunkt 4 wieder auf. (Abb. 22)

Ebenfalls gaben die Probanden Nr. 1 bis 4 zum Zeitpunkt 2 keine bzw. nur eine minimale Stimulationswahrnehmung zum Ende hin bei negativer Pinpricktestung an. Teilnehmer Nr. 5 beschrieb zu den Zeitpunkten 2 und 3 unter negativer Pinpricktestung zum Beginn der Aufzeichnung ein deutliches Stimulationsempfinden, welches sich jeweils zum Ende des Durchlaufs hin verlor. Betreffende Person gab an, unter Neurodermitis zu leiden und es wurden auch zwei Behandlungen mit EMLA-Cremé notwendig, um die Pinprickempfindung auszuschalten.



**Abb. 19 Zeitpunkte der Rückkehr von Wahrnehmung und Skalpantworten während der Studie mit EMLA-Blockade**  
(zur Definition der Zeitpunkte siehe Tab. 7, S. 35; weitere Einzelheiten siehe Text)

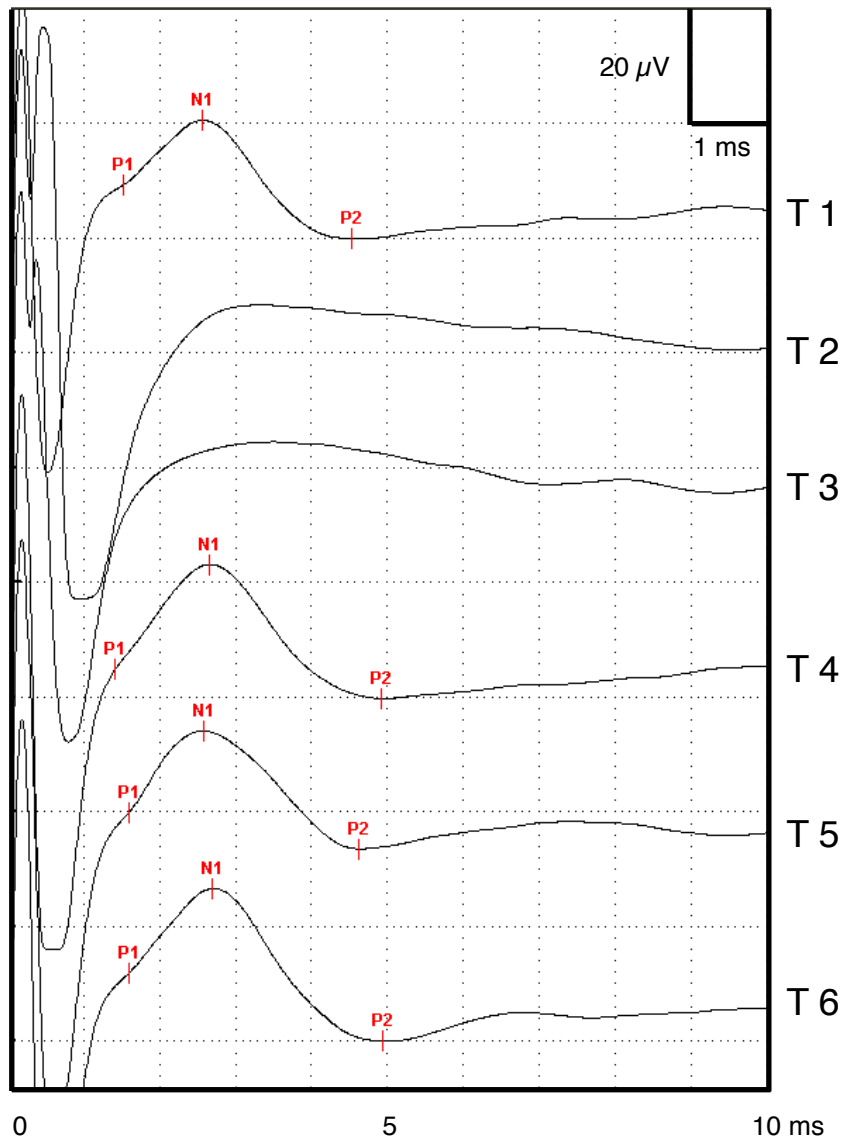
Bei allen Teilnehmern dieses Untersuchungsabschnitts kehrte die Wahrnehmung vor den Stimulationsantworten zurück. Bei der Rückkehr der Wahrnehmung beschrieben vier von fünf Teilnehmern (Nr. 1, 2, 3, 5) zunächst ein Wiederauftreten der Stimulationsempfindung und erst zu späteren Zeitpunkten kehrte das Pinprickempfinden zurück. Teilnehmer Nr. 4 gab im Beobachtungszeitraum kein Pinprickempfinden mehr an.

Die Latenzen und Amplituden der Skalpantworten sind in Tabelle 10 dargestellt. Eine statistische Auswertung erschien aufgrund der geringen Teilnehmerzahl nicht sinnvoll.

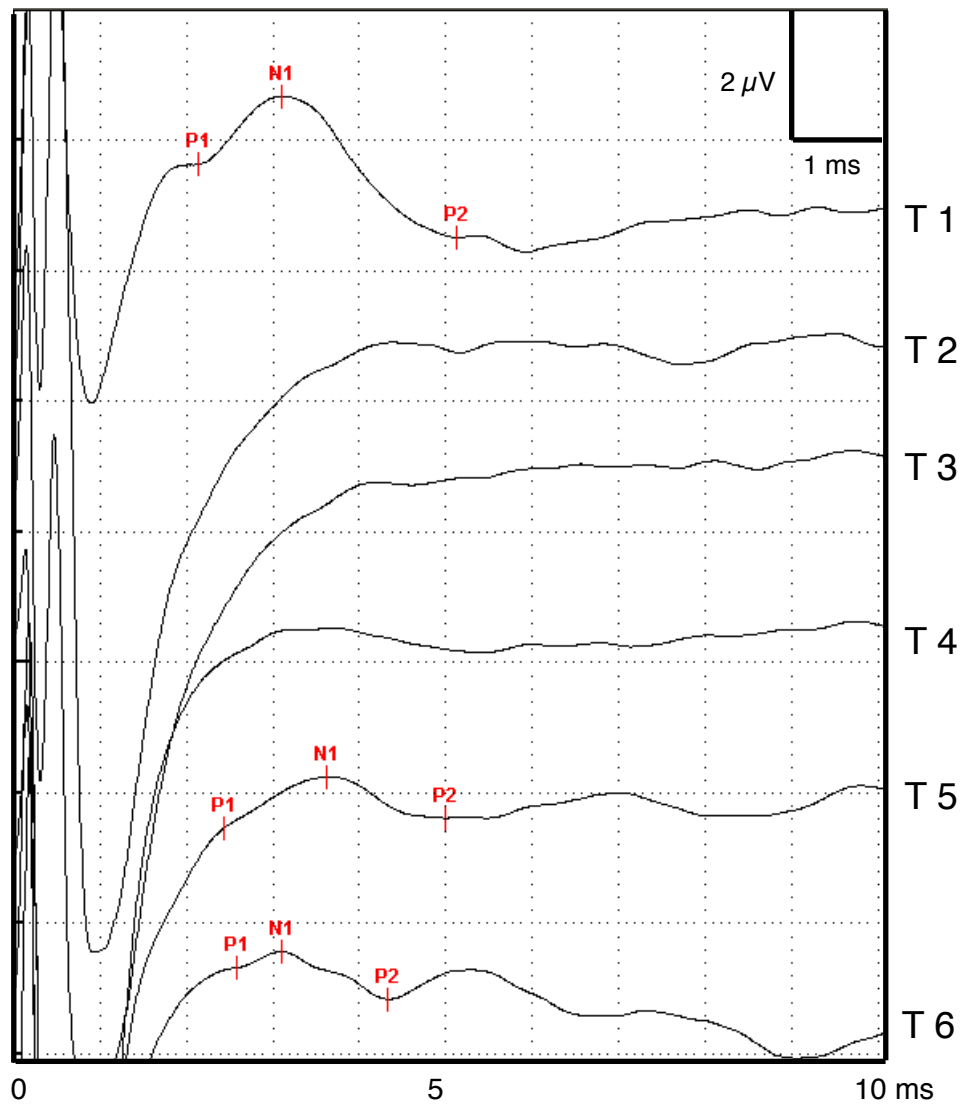
Nebenwirkungen wurden nicht beschrieben, Muskelzuckungen nicht beobachtet oder berichtet.

**Tab. 10 Latenzen und Amplituden der Skalpantworten zu ausgewählten Zeitpunkten während der EMLA-Blockade an der Innenseite des Tragus.**

Peaks	Ableitung	Zeitpunkte der Aufnahme (N = Anzahl der in die Auswertung einbezogenen Teilnehmer, bei denen die Skalpantworten wieder aufgetreten waren)			
		T1 (N)	T4 (N)	T5 (N)	T6 (N)
Latenzen (ms)					
P1	T4O2	1,70 ± 0,26 (5)	1,58 ± 0,24 (2)	1,84 ± 0,37 (4)	1,82 ± 0,39 (4)
N1	T4O2	2,74 ± 0,29 (5)	2,57 ± 0,13 (2)	2,82 ± 0,46 (5)	2,81 ± 0,31 (5)
P2	T4O2	4,82 ± 0,43 (5)	4,61 ± 0,43 (2)	4,91 ± 0,61 (5)	4,62 ± 0,58 (5)
Amplituden (µV)					
P1-N1	T4O2	10,33 ± 8,71 (5)	10,01 ± 11,87 (2)	7,88 ± 7,03 (4)	10,39 ± 5,23 (4)
P1-P2	T4O2	13,03 ± 8,92 (5)	14,70 ± 13,68 (2)	14,21 ± 6,50 (4)	18,41 ± 7,23 (4)
N1-P2	T4O2	23,36 ± 16,83 (5)	24,71 ± 1,81 (2)	17,81 ± 11,79 (5)	23,19 ± 14,27 (5)

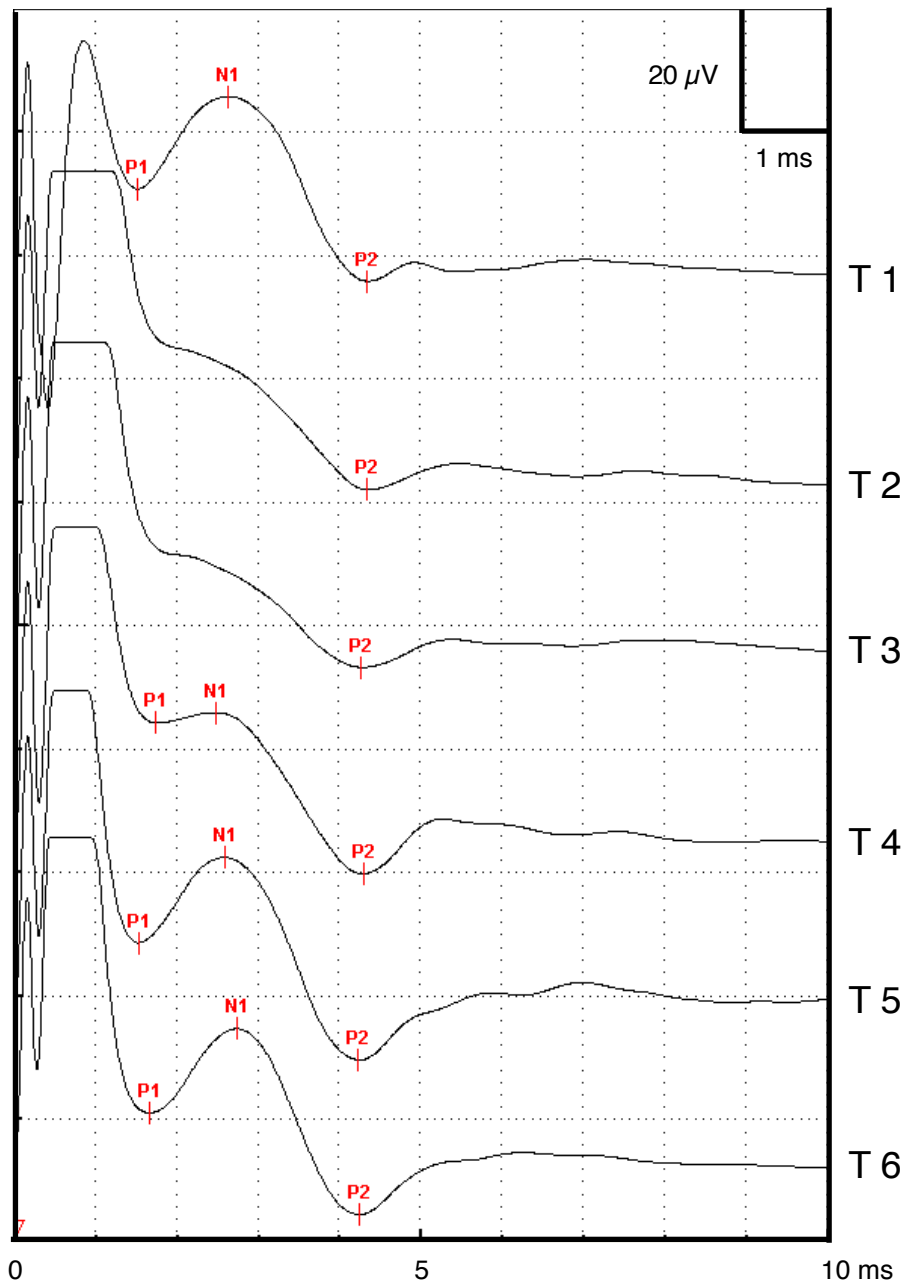


**Abb. 20** Beispielkurven der Studie mit EMLA-Blockade an der Innenseite des rechten Tragus  
 gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten T (zur Definition der Messzeitpunkte siehe Tabelle 7, Seite 35), Ableitung T4-O2, Proband Nr. 3, ♀, 45 Jahre



**Abb. 21 Beispielkurven der Studie mit EMLA-Blockade an der Innenseite des rechten Tragus**  
**gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den verschiedenen Messzeitpunkten T (zur Definition der Messzeitpunkte siehe Tabelle 7, Seite 35), Ableitung T4-O2, Proband Nr. 1, ♂, 24 Jahre**





**Abb. 22 Beispielkurven der Studie mit EMLA-Blockade an der Innenseite des rechten Tragus**  
**gemittelte Darstellung der ersten 10 ms nach 100 Stimulationen zu den**  
**verschiedenen Messzeitpunkten T (zur Definition der Messzeitpunkte**  
**siehe Tabelle 7, Seite 35), Ableitung T4-O2, Proband Nr. 2, ♂, 49 Jahre**

## **6. Diskussion**

Die transkutane Vagusstimulation ist eine vielversprechende, nichtinvasive Alternative zur herkömmlichen invasiven Vagusstimulation, welche unkompliziert und sicher anzuwenden ist und eine breite Akzeptanz unter den Anwendern erfährt. (41) Das Indikationsspektrum ist bei beiden Therapiemethoden nahezu identisch und unterliegt zudem einer ständigen Erweiterung. Somit war es nur konsequent auch die Nutzbarkeit der tVNS als Therapiemethode zu untersuchen. Dieser Ansatz, von den Erstbeschreibern Vagus-sensorisch evozierte Potentiale genannt, zeigte zunächst ebenso vielversprechende Ergebnisse (51, 52, 54-61), jedoch wurde bisher kein eindeutiger Nachweis der neuronalen und insbesondere vagalen Herkunft jenes Phänomens erbracht. Ausgehend von der Überlegung, dass die Kontamination durch Muskelartefakte ein häufig zu beobachtendes Problem bei der Aufzeichnung evozierter Potentiale darstellt (84, 85), war das Ziel dieser Studie die artefaktfreie Aufzeichnung der VSEP nach Stimulation der Innenseite des rechten Tragus sowie ergänzende Untersuchungen zur Klärung der Herkunft der Skalpantworten.

### **Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Untersuchungsabschnitte und erste Interpretation**

In allen Teilen der vorliegenden Untersuchung gelang es zunächst, die Skalpantworten mit dem vorbeschriebenen Wellenverlauf und Latenzen zu reproduzieren, sowohl in wachen als auch in narkotisierten Probanden bzw. Patienten. Unter Vollrelaxation verschwanden diese zuverlässig und kehrten nach der Erholung davon ebenso zuverlässig wieder. Auch nach subkutaner Lidocainblockade verloren sich in der ersten Verlaufsmessung bei den meisten Patienten die Skalpantworten. In der Ableitung T4O2 bleiben sie bei zwei Teilnehmern vollständig und bei einem teilweise erhalten, in C4F4 verlor sie sich bei einem Teilnehmer nur teilweise. Die Kurven kehrten bei acht Probanden im Verlauf der Untersuchung zurück, jedoch zu unterschiedlichen Zeitpunkten und bei sechs von diesen acht Teilnehmern nach der Rückkehr der Wahrnehmung. (Abb. 15) Als Kontrolluntersuchung, um einen reinen Placeboeffekt durch die Injektion auszuschließen, erfolgte bei zwei Teilnehmern eine subkutane Infiltration mit NaCl 0,9%. Diese hatte keinen Einfluss auf die Wahrnehmung oder die Ausprägung der Skalpantworten zu den verschiedenen Zeitpunkten. Ergebnisse ähnlich denen der subkutanen Blockade brachte die topische Blockade mit EMLA-Crème. Nach der initialen Reproduktion der Skalpantworten verschwanden diese in der ersten Verlaufsaufnahme nach EMLA-Applikation und kehrten in vier Teilnehmern nach Rückkehr der Wahrnehmung zwischen den Minuten 13 und 40 zurück. (Abb. 19). Während die Latenzen dieser

Arbeit mit den vorbeschriebenen Werten übereinstimmten, waren die Amplituden deutlich größer und zeigten eine ausgesprochene interindividuelle Variabilität zwischen unter einem  $\mu\text{V}$  in C4F4 und über 20  $\mu\text{V}$  in T4O2.

Das Verschwinden der Skalpantworten unter der neuromuskulären Blockade, die verminderte Amplitude unter Teilrelaxation sowie das vereinzelte Beobachten von stimulationssynchronen Muskelzuckungen deuten auf einen muskulären Ursprung dieses Phänomens hin. Auch die variable und zum Teil sehr hohe Ausprägung der Amplituden passt zu dieser Annahme. (81) Schwieriger gestaltet sich die Interpretation der Ergebnisse der Blockadestudien, welche als ergänzende Untersuchungen zur Aufklärung des Entstehungsmechanismus angelegt waren. Das Verschwinden der Skalpantworten nach Applikation des Lokalanästhetikums spricht zunächst für einen neural vermittelten Beginn der Ausbildung der Antwort. Warum diese jedoch nicht bei allen Teilnehmern verschwindet und zeitlich gesehen in der Tendenz erst nach Rückkehr der Wahrnehmung wieder auftritt, ist noch zu klären.

### **Auswertung der Relaxationsstudie**

Zunächst zum ersten Teil der Arbeit, der Relaxationsstudie: Eine ähnliche Beobachtung wie in der vorliegenden Studie machten Hammond et al. 1992, welche bei neun Patienten mit therapieresistenten Anfällen über den implantierten Vagusstimulator stimulierten und über verschiedene zephal und nicht-zephal Referenzen ableiteten. Sie fanden ein hohes, weit verteiltes, mutmaßliches Fernfeldpotential innerhalb der ersten 12 ms, mit einer höheren Amplitude ipsilateral über dem Stimulationsort am Hals. Abhängig von der Lage der Ableitelektroden zum Stimulationsort zeigte dieses Potential eine skalppositive oder -negative Polarität. In fünf Patienten wurde es unter Vollnarkose aufgezeichnet und zeigte dieselbe Ausprägung. Einer der Patienten erhielt eine neuromuskuläre Blockade mit Vecuronium. Das Potential verschwand unter Vollrelaxation und zeigte ebenfalls eine geringere Ausprägung unter Teilrelaxation. Die Untersucher werteten dies als Beweis für die myogene Natur des Potentials, konnten jedoch nicht dessen genauen Ursprung bestimmen. (85)

Dass die Aufzeichnung evozierter Potentiale des N. vagus prinzipiell und auch unter Muskelrelaxation möglich ist, zeigten Usami et al. 2012. An 25 Patienten registrierten sie während der Implantation des Vagusstimulators mittels diesem evozierte Potentiale an Skalpableitungen und über der Operationswunde. Sie fanden reproduzierbar vier Peaks innerhalb der ersten 20 ms, einen P1-N1-Komplex zwischen 3-4 ms und einen P2-N2-Komplex zwischen 9 und 15 ms. Am deutlichsten traten diese in den Ableitungen A1-Cz und A1a-Cz hervor, also ipsilateral zur

Stimulation und verloren mit zunehmender Entfernung zur Schädelbasis an Amplitude. In A2-Cz war der erste Komplex wesentlich undeutlicher ausgeprägt und der zweite zeigte eine umgekehrte Polarität. Der zweite Komplex verschwand komplett unter Muskelrelaxation, während sich der erste weiterhin gut darstellte. Zusätzlich zur Reproduktion des Potentials von Hammond et al. gelang ihnen somit der Nachweis eines neurogenen Potentials nach zervikaler VNS (welches sich bei ersteren unter anderem in Abbildung 5 andeutet (85), aufgrund seiner wesentlich geringeren Amplitude jedoch möglicherweise noch keine Beachtung fand). Sie nehmen einen Ursprungsort in der Nähe von Hirnstamm, Schädelbasis oder der oberen Zervikalregion an, aufgrund neurophysiologischer Überlegungen in oder um das Foramen jugulare. In Bezug auf die späte Komponente vermuten sie die laryngopharyngeale Muskulatur als Generator. (90)

Allerdings lassen sich die Potentiale nach zervikaler Stimulation nicht direkt mit denen nach aurikulärer Stimulation vergleichen. Sie unterscheiden sich nicht zuletzt in Stimulationsort, Hals versus Ohr, und somit Laufweg des Aktionspotentials sowie Zusammensetzung des umliegenden Gewebes, Stimulationsart, direkt versus transkutan, und daraus resultierend der benötigten effektiven Stromstärke, individuellen Voraussetzungen der Probanden und einer unterschiedlichen Faserzusammensetzung der beteiligten Nerven.

In einer neueren Arbeit gelang ebenfalls die Reproduktion der Antworten nach transaurikulärer Stimulation, welche in Morphologie, Amplituden und Latenzen vergleichbar mit den vorbeschriebenen (51, 52, 54-61) und eigenen Ergebnissen sind sowie die Aufzeichnung von Skalpantworten nach transkutaner zervikaler Vagustimulation. Diese zeigen eine etwas längere Latenz, passend zum größeren Abstand zu den Kerngebieten. Als Kontrollbedingung diente eine Stimulation über dem M. sternocleidomastoideus, welche ein optisch abweichendes, langgezogenes Potential hervorbrachte. (91) Doch auch diese Arbeit ist nur beschreibend, verwendet keine Kontrollbedingungen wie neuromuskuläre oder periphere Blockaden und liefert keine Hinweise zu den Entstehungsorten und -mechanismen der Stimulationsantworten. Des Weiteren wurde für die aurikuläre Stimulation eine deutlich längere Impulsbreite (500 $\mu$ s vs. 100 $\mu$ s in der vorliegenden Arbeit) verwendet, so dass von anderen oder zumindest weiteren aktivierten Faserpopulationen als in der vorliegenden Arbeit ausgegangen werden muss.

### **Auswertung der Blockadestudien**

Das Verschwinden der Skalpantworten unter subkutaner und topischer Lokalanästhesie spricht, wie bereits angedeutet, für die Annahme, dass der Anfang des Laufweges der Skalpantwort neural vermittelt ist.

Im Gegensatz zu den Ergebnissen der vorliegenden Studie fanden Fallgatter et al. nach der topischen Blockade mit 2%igen Lidocaingel bei einem Probanden lediglich eine 50%ige Amplitudenverminderung sowie eine 20%ige Latenzverlängerung nach ca. 10 Minuten. Die Ergebnisse normalisierten sich in den folgenden 50 Minuten wieder. Es wurde nicht beschrieben, ob der Erfolg der Blockade (Analgesie) geprüft wurde. (62) Der Zeitpunkt der ersten Verlaufsmessung stimmt zwar in beiden Studien überein, das Ergebnis jedoch spricht zunächst weder für noch gegen die eigenen Ergebnisse. Die Aussagekraft der Auswertung nur eines Probanden ist sehr eingeschränkt, da sich das Verhalten der Skalpantworten in den einzelnen Teilnehmern stark zu unterscheiden scheint, nicht zuletzt durch die variable Innervation des Ohres. In der eigenen Arbeit verloren sich ebenfalls nicht bei allen Teilnehmern die Skalpantworten. Der Unterschied in den Ergebnissen könnte auch durch das verwendete Präparat begründet sein, Lidocain als Einzelwirkstoff im Vergleich gegen die eutektonische Mischung von Lidocain und Prilocain in der EMLA-Crème, welche ungleich bessere Diffusionseigenschaften aufweist als die Einzelsubstanzen. (89) Da die Effektivität der Lidocainbehandlung von Fallgatter et al. nicht getestet wurde, kommt weiterhin eine unzureichende Blockade in Betracht. Auch rein neural vermittelte Potentiale sollten bei ausreichender Lokalanästhesie der beteiligten Nerven verschwinden. Als illustrierendes Beispiel sei hier die Möglichkeit der Operation unter Regionalanästhesie genannt, zum Beispiel Handoperationen unter Blockade des Plexus axillaris.

Lokalanästhetika blockieren die schnellen Natriumkanäle und verhindern so die Depolarisation der Nervenzellmembran. (89) Nach topischer Applikation hat das Pharmakon drei Möglichkeiten die Hautbarriere zu durchdringen: Durch die Interzellularräume der Keratinozyten oder direkt durch diese hindurch sowie entlang der (Schweiß)drüsen- und Haarfollikelöffnungen. (92) Insbesondere nach lokaler Injektion ist der höchste Gewebespiegel um die Injektionsstelle zu erwarten, dann diffundieren die Lokalanästhetika ins umgebende Gewebe. Hier reichern sie sich aufgrund der Lipophilie vor allem im Fettgewebe an. Wenig Fettgewebe wiederum führt zu einem zügigen Abstrom. (93) Sie entfalten ihre Wirkung, indem sie zunächst in ungeladenem, lipophilen Zustand durch die Zellmembran diffundieren, durch das Milieu im Inneren der Zelle ionisiert werden und sich dann von innen in die Natriumkanäle einlagern. Sind ausreichend Kanäle einer Nervenfaser blockiert, wird das Schwellenpotential nicht mehr erreicht und folglich kein Aktionspotential ausgelöst oder weitergeleitet. (89) An myelinisierten Nerven liegt das Axon nur an den Ranvierschen Schnürringen frei, es muss also auch nur dort eine ausreichende Konzentration des Lokalanästhetikums erreicht werden. Durch die Einlagerung in die Myelinscheide wird jedoch eine größere Menge des Wirkstoffs benötigt. Mit der Blockade dreier aufeinanderfolgender Ranvierscher

Schnürringe ist die Impulsweiterleitung unterbrochen. Der Abstand der Ranvierschen Schnürringe (Internodien) ist je nach Faserart unterschiedlich, so dass die zu überbrückende Strecke bei A $\delta$ -Fasern geringer ist als bei A $\beta$ -Fasern und erstere leichter blockiert werden. (93) Hierin läge eine mögliche Erklärung, weshalb erst die Wahrnehmung und später im Verlauf die Skalpantworten zurückkehren, da die A $\beta$ -Fasern aufgrund der größeren zu überbrückenden Strecke zügiger wieder deblockiert und somit durch den elektrischen Strom wieder erregbar werden. Darauf folgte zwingend eine Vermittlung der Skalpantworten über A $\delta$ -Fasern.

Ein ausgeprägter lokalanästhetischer Effekt kann auch bei der Applikation geringer Mengen eines Lokalanästhetikums schon nach kurzer Zeit (30-120 s) auftreten. (94) Lidocain und Prilocain sind dabei Substanzen mit einer mittleren Potenz (die Potenz korreliert ungefähr mit der Fettlöslichkeit), einem raschen Wirkungseintritt und einer mittleren Wirkdauer. Als 1:1-Gemisch wie in der verwendeten EMLA-Crème dringen sie besonders gut in die Haut ein, etwa 5 mm. (89) Damit sollte eine lokalanästhetische Wirkung bis zum Perichondrium des Ohres sowie bis zur ersten Verlaufsmessung gegeben sein. Die Konzentration des subkutan applizierten Lidocains wurde mit 2% ausreichend hoch gewählt, um einem Differentialblock (selektive Blockade einzelner Nervenfaserklassen bei Verwendung unterschiedlicher Lokalanästhetikakonzentrationen) vorzubeugen. (93) Lidocain wirkt zudem vasodilatierend und wird dadurch schneller resorbiert. Einen Einfluß auf Wirkungseintritt und Wirkdauer haben neben der Menge des applizierten Lokalanästhetikums weiterhin der Myelinisierungsgrad der Nervenfasern und deren Durchmesser sowie die Entladungsfrequenz. Stärker myelinisierte sowie dünnere Nervenfasern werden dabei besser blockiert als nichtmyelinisierte (verminderter Fettgehalt), zuerst also die B-Fasern, danach C-, A $\delta$ -, A $\beta$ - und zuletzt die A $\alpha$ -Fasern. Daraus ergibt sich (für die Spinalanästhesie) eine Ausschaltung der Wahrnehmungsqualitäten in der Reihenfolge Schmerz, Temperatur, Berührung, Druck. Bei dickeren (peripheren) Nerven ist außerdem von Bedeutung, ob die einzelne Faser mehr außen oder innen liegt. Mantelfasern werden eher blockiert als innenliegende. Die Rückbildung der Blockade erfolgt zumindest bei der Spinalanästhesie in umgekehrter Reihenfolge. Bei peripheren Nerven ist sie auch abhängig von deren Vaskularisation, so dass sowohl Mantel- als auch Kernfasern zuerst deblockiert werden können. (89) Im vorliegenden Fall jedoch wurden durch die topische Blockade sensible und freie Nervenendigungen und durch die subkutane Blockade zusätzlich allenfalls dünne Nerven affektiert. Eindeutige Angaben zum Abklingen der anästhetischen Wirkung in diesen Strukturen lagen in der verfügbaren Fachliteratur nicht vor. Die

Entladungsfrequenz des Nerven wirkt sich insofern auf die Wirkdauer aus, als dass bei höheren Frequenzen und/oder starken Reizen die Blockadefähigkeit zunimmt, da das Lokalanästhetikum sich nur im offenen, also aktiven Zustand des Kanals dort einlagern kann. So wird beispielsweise durch kontinuierliche Bewegung der blockierten Extremität ein schnellerer Wirkungseintritt erreicht. (89) Mit 0,5 Hz und ohne zusätzliche bewusste Bewegungen war die Stimulationsfrequenz in der vorliegenden Untersuchung ausgesprochen gering und sollte in Bezug auf die Ausbildung der Blockadewirkung vernachlässigt werden können.

Bermejo et al. fanden in ihrer histologischen Untersuchung an elf Ohren im äußeren Gehörgang nervales Gewebe im subepithelialen und subepidermalen Bindegewebe, in Perichondrium und Knorpel und in der Nähe der Haarfollikel. Intraepitheliale Nervenfasern oder sensorische Hautnervenstrukturen wurden nicht gesehen. Am in der eigenen Studie gewählten Stimulationsort, dem vorderen, lateralen Anteil des äußeren Gehörgangs (in etwa korrespondierend zum anterior-inferioren Segment in Referenz (80) Abb. 7(b)) zeigte sich zum Lumen hin der geringste Besatz an Nervenfasern im äußeren Gehörgang ( $18,1 \pm 6,7$  SD) mit einem Anteil myelinisierter Fasern von etwa 5,1% ( $\pm 2,4\%$  SD). Auf der abgewandten Seite des Knorpels war die Nervendichte etwas höher  $21,1 \pm 8,3\%$  SD mit einem Anteil myelinisierter Nerven von 26,3% ( $\pm 5,4\%$  SD) (80). Die myelinisierten Axone des RANV in dessen weiterem Verlauf bestehen nach Ergebnissen von Safi et al. zu knapp 50% aus A $\delta$ -Fasern und im rechten ABVN zwischen 11 und 27% aus A $\beta$ -Fasern. (76) Aus diesen beiden anatomischen Untersuchungen (76, 80) deutet sich zudem an, dass der RANV zu weit über drei Vierteln aus gering oder nichtmyelinisierten Fasern besteht. Betrachtet man den Aufbau der behaarten Haut, entspringen A $\beta$ -Fasern den Tastscheiben unterhalb der Epidermis, den Ruffini-Körperchen in der Dermis, den Pacini-Körperchen in der Subkutis und den Haarfollikelrezeptoren. Alle reagieren auf mechanische Reize. A $\delta$ - sowie C-Fasern entspringen freien Nervenendigungen. (95) Laut zugänglicher Fachliteratur benötigen A $\beta$ -Fasern eine Impulsdauer von unter 150  $\mu$ s, um aktiviert zu werden, C-Fasern dagegen über 400  $\mu$ s. (89)

Daraus lässt sich schließen, dass es für die unterschiedlichen Zeitpunkte der Rückkehr von Wahrnehmung und Skalpantworten, ausgehend von der Annahme, dass die Wirkungen der transkutanen Vagusstimulation über A $\beta$ -Fasern vermittelt werden (10) und diese auch an der Entstehung der Skalpantworten beteiligt sind, bisher keine eindeutige Erklärung gibt. Es liegt, wie

bereits angedeutet, die Überlegung nahe, dass der Grund für das beschriebene Phänomen in der Wirkungsweise der Lokalanästhetika liegt, welche zwar von nichtmyelinisierten freien Nervenendigungen zügig abdiffundieren und sich aber aufgrund ihrer Lipophilie und des nur spärlich ausgeprägten umgebenden Fettgewebes in den Myelinscheiden der noch einzelnen Nerven anreichern. (95)

Zieht man eine Beteiligung der A $\delta$ -Fasern an der Generierung der Skalpantworten in Betracht, ließe sich die Beobachtung, dass die Wahrnehmung vor den Skalpantworten zurückkehrt, plausibel erklären: Die A $\beta$ -Fasern werden aufgrund ihrer oben angeführten, physiologischen Eigenschaften als erstes wieder deblockiert und vermitteln so die noch deutlich geminderte Wahrnehmung elektrischer Stimulation und Pinprick, letzteres zunächst noch dumpf als rein sensibler Reiz. Die Blockade der A $\delta$ - (und C-)Fasern bildet sich etwas später zurück und sorgt so für die verzögerte Wiederkehr der Skalpantworten und die volle Empfindung der Pinpricktestung als schmerzhaften Reiz.

### **Überlegungen zu Generationsort und Mechanismus der Entstehung der Skalpantworten**

Bisher wurde, wie bereits erwähnt, noch kein eindeutiger Beweis erbracht, dass die vorbeschriebenen Skalpantworten nach aurikulärer Stimulation (51, 52, 54-62, 91) rein vagalen Ursprungs sind. Am Hals verläuft der N. vagus isoliert in der Gefäß-Nervenscheide, zieht durch das Foramen jugulare und schließlich zu seinen Ursprungskernen bzw. vice versa. Im Kopfbereich ergibt sich ein deutlich heterogeneres Bild. Die Innervation des Ohres speist sich, partiell überlappend und interindividuell variabel, aus drei verschiedenen Quellen, neben dem N. vagus auch aus N. trigeminus und Plexus cervicalis. Insbesondere der gewählte Stimulationsort, der Tragus, wird nur in ca. 45% der Fälle durch den RANV allein innerviert, in 9% durch den N. auriculotemporalis aus dem N. trigeminus und in den übrigen Fällen durch beide Nerven. (78) Es ist somit also eher von einer gemischten Stimulation auszugehen. Des Weiteren bestehen enge räumliche Beziehungen bis hin zu direkten Verbindungen des RANV zum N. facialis. (71)

Die Antworten könnten somit auch eine Reaktion auf die Stimulation des trigeminalen oder fazialen Systems sein. Leandri et al. untersuchten 30 Freiwillige mittels Nadelstimulation des N. infraorbitalis im Foramen infraorbitale und fanden einen weit über den Skalp verteilten Komplex aus drei Wellen (W1-3) innerhalb der ersten 4 ms nach der Stimulation. Die Autoren vermuteten, dass es sich hierbei um präsynaptische Potentiale des N. trigeminus handelt. Gleichzeitige EMG-Aufzeichnungen der umliegenden Gesichtsmuskeln verifizierten, dass diese nicht durch den



Stimulationsstrom aktiviert wurden und durch Fernfeldpotentiale die Skalpantwort kontaminieren konnten. Die direkte Stimulation der Oberlippe hingegen ergab ein langgezogenes weitaus größeres triphasisches Potential bis etwa 10 ms nach der Stimulation, hinter welchem die Autoren eine Fernfeldaktivität des M. orbicularis oris vermuteten. (96) Die präsynaptische Natur der frühen Potentiale bestätigten sie durch weiterführende Untersuchungen, welche für die Komponenten W1, W2 und W3 den Eintrittspunkt des N. maxillaris in das Ganglion Gasseri, den Eintritt der trigeminalen Wurzel in den Pons und den präsynaptischen Anteil im Hirnstamm als Potentialgeneratoren ergaben. (97) Weiterhin blieben diese Potentiale sowie weitere, mutmaßlich postsynaptische Antworten bis zu einer Latenz von 10 ms auch nach Muskelrelaxation bestehen. (84) Eine spätere Arbeit von Stechison stellte letzteren Befund infrage, da er unter kompletter Muskelrelaxation keine Potentiale nach W3 aufzuzeichnen vermochte und erklärte, dass es sich um ein Summenaktionspotential durch reflexhafte Aktivierung des M. masseter handeln müsse und es keinen abschließenden Beweis für die Machbarkeit einer Ableitung trigeminaler Fernfeldpotentiale von innerhalb des Hirnstammes gebe. (98) Für den N. facialis ergibt sich ein ganz ähnlicher Befund. Eine Untersuchung von Rödel mit Stimulation des N. facialis im Foramen stylomastoideum zeigte, dass eine Antwort etwa 3 ms nach dem Reiz nervalen Ursprungs, mutmaßlich aus dem Hirnstamm, ist, während ein späteres Potential um 5-6 ms unter Vollrelaxation der Probanden verschwindet und somit myogen generiert ist. (99)

Die hier angegebenen Laufzeiten der Stimulationsantworten korrelieren durchaus mit den eigenen Ergebnissen. An diesen Arbeiten wird jedoch vor allem deutlich, dass reine Nervenpotentiale nach einer Vollrelaxation erhalten bleiben.

Die interindividuell unterschiedliche Innervation des Ohres könnte darüber hinaus erklären, warum es in den eigenen Vorarbeiten bei zwei Probanden nicht gelang, irgendeine Art von Skalpantworten nach Stimulation an der Innenseite des Tragus abzuleiten.

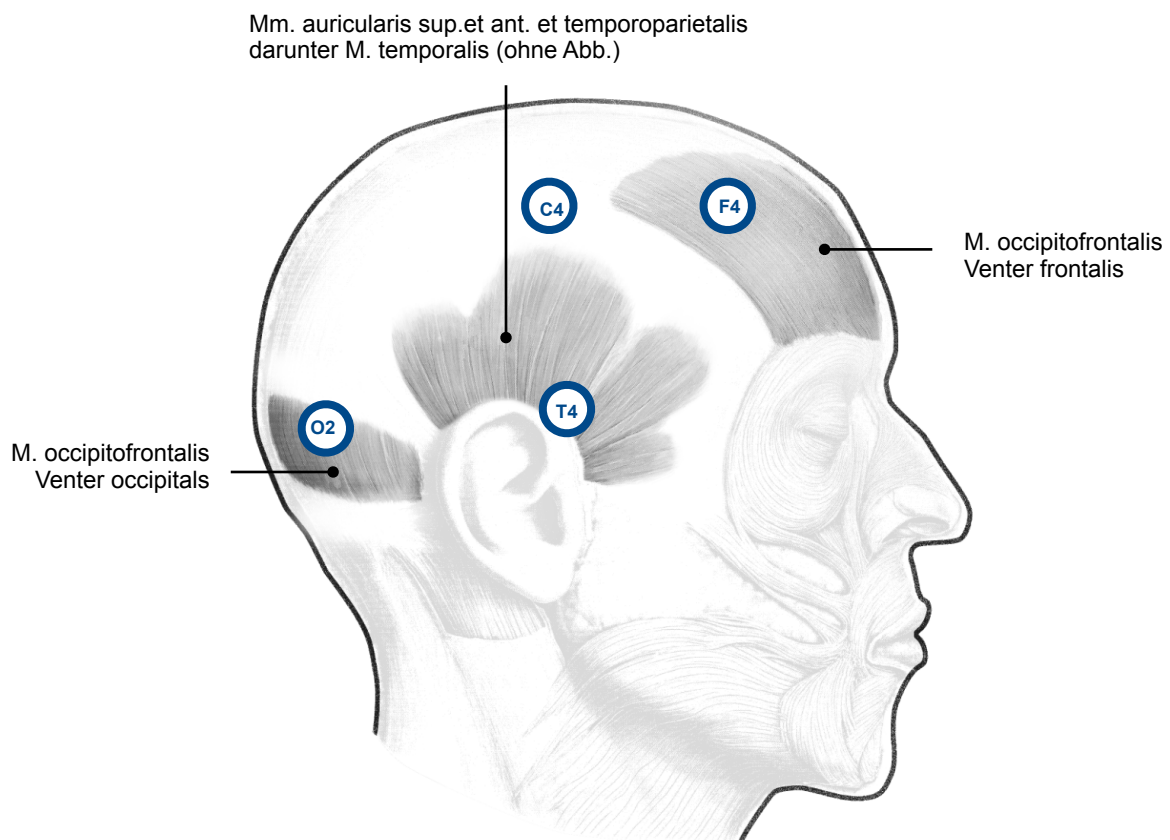
Ein anderer unbedingt bedenkenswerter Aspekt findet sich in der Arbeit von Weise et al. (22): Sie diskutieren die Frage, ob die VSEP die Aktivität an spezifischen Punkten entlang eines Nerven oder, wie postuliert, die Aktivität von deren Kerngebieten erfassen. In ihrer Studie fanden sie keinen Unterschied in den Latenzen zwischen an Mb. Parkinson erkrankten und gesunden Personen und begründen dies damit, dass beim Mb. Parkinson die Kerne betroffen sind und nicht die peripheren Nerven. Dass die Kerngebiete jedoch durchaus innerhalb der vorgefundenen Laufzeiten erreicht werden könnten, zeigten sie in einer anderen Arbeit, in welcher sie Ähnlichkeiten der Wellen P1-N1-P2 zu den FAEP-Bestandteilen I, II und IV nachwiesen. (53) Bereits bei Welle III der FAEP,

welche nach durchschnittlich 3,5 bis 4 ms auftritt, wird als Generator der Nucleus cochlearis im Hirnstamm angesehen.

Ein Punkt jedoch, welcher in Bezug auf die FAEP gegen die neuronale Herkunft der Skalpantworten spricht, wurde von der eigenen Arbeitsgruppe bereits in einem Letter to the Editor dargestellt (100): Vergleicht man die Polaritäten der FAEP mit denen der VSEP, zeigt sich, dass erstere, wie bei Hirnstammpotentialen zu erwarten, sowohl ipsi- als auch kontralateral die gleiche Polarität aufweisen, während die VSEP gegensätzlich ausgelenkt werden. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der oben erwähnten Arbeit von Usami et al. (86) Nach direkter Vagusstimulation zeigt der erste, neurogene Komplex, P1-N1, bei ipsi- und kontralateraler Ableitung die gleiche Polarität. Der zweite, P2-N2, verschwindet unter neuromuskulärer Blockade, ist somit myogener Natur und stellt sich spiegelbildlich dar, analog den VSEP.

Auch in der Arbeit von Hammond et al. läßt sich derartiges beobachten (85, Fig. 1 D, E). In Vorarbeiten zur eigenen Arbeit zeigte sich dieses Phänomen ebenfalls.

Vergleicht man die Lage der Ableitpunkte auf dem Kopf mit den darunter liegenden Muskeln, so zeigt sich, dass diese teilweise über großen Muskelbäuchen der Kopfmuskeln liegen. (Abb. 23)



**Abb. 23 Lagebeziehung zwischen Kopfmuskeln und Ableitorten (nach 67)**

In der vorliegenden Untersuchung könnten der M. occipitofrontalis, die Mm. auricularis superior et anterior und der M. temporoparietalis, innerviert von Ästen des N. facialis, sowie der M. temporalis, innerviert von Ästen des N. trigeminus, an der Entstehung der muskulären Skalppotentiale beteiligt sein. Dies wäre auch eine mögliche Erklärung für die entschieden größere Amplitude der Ableitung T4O2, bei der beide Positionen über Muskelbäuchen liegen. Diese Ableitung befindet sich zudem näher am Stimulationsort. In Betracht kommen eine direkte Aktivierung efferenter Fasern des N. facialis in der Nähe des Stimulationsortes oder im Foramen stylomastoideum oder ein Übergang des Aktionspotentials an der postulierten Anastomose zwischen RANV und N. facialis. (71) Auch wäre eine direkte Aktivierung der kleinen Ohrmuskeln (M. tragus, M. helicis minor, M. auricularis anterior) denkbar und folglich die Erfassung von deren Fernfeldaktivität. Dies erklärt jedoch nicht das Verschwinden der Antworten unter Muskelrelaxation, da die direkte Aktivierung der Muskulatur durch Stromeinwirkung dann weiterhin möglich ist. (84) Durch die pharmakologische neuromuskuläre Blockade mit nichtdepolarisierenden Muskelrelaxantien wird lediglich die Übertragung der Nervenimpulse an der neuromuskulären Endplatte blockiert, indem Acetylcholin, der eigentliche Transmitter, durch das Relaxans von den postsynaptischen N<sub>2</sub>-Rezeptoren verdrängt wird. (89)

Ein Mechanismus, der im Zusammenhang mit der elektrischen Stimulation zumindest betrachtet werden sollte, ist die Iontophorese, das Einbringen von Pharmaka, hier Lokalanästhetika, mittels elektrischen Stromes in die Haut. Diese werden durch einen Strom niedriger Spannung positiv geladen und wandern entsprechend ihrer Ladung zum negativen Pol der Elektrode. Die eingetragene Menge liegt etwa 20- bis 60-fach über der nach alleinigen Aufbringen auf die Haut und ist abhängig von Stromstärke, Dauer und Elektrodengröße. Übliche Parameter sind eine Stromstärke von 0,1 bis 0,5 mA/cm<sup>2</sup> und eine Einwirkzeit von 10 Minuten. Die Eindringtiefe liegt bei ca. 6 mm. (101, 102) In der vorliegenden Untersuchung wurden zwar höhere Stromstärken verwendet, die Dauer der Stromapplikation betrug insgesamt jedoch nur 100 x 0,1 ms = 10 ms pro Aufnahme, der Einfluss der Stimulation auf die Verteilung des Lokalanästhetikums kann also allenfalls unterstützend sein. Zudem wurde der Erfolg der Blockade vor den Aufnahmen getestet.

Ein kurzer Blick sollte auf das Verhalten des elektrischen Stromes im Gewebe geworfen werden. Elektrischer Strom fließt, wenn Ladungsträger bewegt werden. In Elektrolyten, wie ihn auch der menschliche Körper darstellt, sind dafür Ionenbewegungen verantwortlich. Der Stromfluss durch das Gewebe ist abhängig von Stromstärke, Spannung und Widerstand bzw. Leitfähigkeit des

Gewebes. Letztere ist umso höher, je besser durchblutet das Gewebe ist. Der Gesamtwiderstand des Körpers beträgt etwa  $1000\ \Omega$ , die einzelnen Widerstände sind abhängig von der Gewebeart. Haut hat je nach Beschaffenheit einen elektrischen Widerstand zwischen  $1\ \Omega$  an feuchter, dünner Haut bis  $1000\ \Omega$  an trockener, dicker Haut. Durch die Vorbehandlung auch des Stimulationsortes sowie das Anfeuchten der Elektrode sollte der Hautwiderstand am Stimulationsort im Bereich von  $1\ \Omega$  zu finden und somit vernachlässigbar sein. Subkutanes Fettgewebe, welches am Ohr allerdings nur sehr gering ausgeprägt ist, hat einen Widerstand zwischen  $1,6$  und  $3,3\ \text{k}\Omega$ , Knorpel und Knochen noch weitaus mehr. (102-104)

Die direkte Aktivierung efferenter, motorischer Nervenfasern durch den Stimulationsstrom als Wirkmechanismus erscheint somit unwahrscheinlich. Die hohen Gewebewiderstände in Kombination mit der geringen Stromstärke sprechen gegen eine Weiterleitung des Stromes im Gewebe, hier insbesondere durch den Ohrknorpel hindurch, mit einer für das Überschreiten des Schwellenpotentials ausreichenden Stromstärke. Die betreffenden Nerven befinden sich darüber hinaus in ein paar Zentimeter Entfernung zum Stimulationsort und würden somit durch das Lokalanästhetikum nicht erfasst werden, die Skalpantworten sollten nach dessen Applikation also erhalten bleiben. Ebenso unwahrscheinlich aufgrund der geringen Stimulationsenergie sowie dem Abstand zum Stimulationsort erscheint eine direkte Aktivierung der umliegenden mimischen Muskeln, deren Skalpantwort in diesem Fall unter allen Blockaden erhalten bleiben müsste.

Durch den Reizimpuls bzw. die daraus entstehende Spannungsdifferenz zwischen dem Stimulationsort und dem umliegenden Gewebe entsteht ein elektrisches Feld. Dieses dringt nicht in den Körper ein, sondern wird über die Oberfläche abgeleitet. Dabei nimmt die elektrische Feldstärke mit der Entfernung von der Stromquelle im Quadrat des Radius ab. (104) Das könnte erklären, warum die Skalpantworten in T4O2 höher ausfallen als in C4F4. Trotzdem sollten sie sowohl nach neuromuskulärer als auch nach lokaler Blockade erhalten bleiben. Fraglich ist weiterhin, ob die Stimulationsenergie ausreichend groß ist, dass eine Ableitung des elektrischen Feldes über der Kalotte möglich wäre.

### **Abschließende Auswertung**

Somit ist festzustellen, dass der genaue Entstehungsmechanismus der Skalpantworten nach transkutaner aurikulärer Stimulation weiterhin nicht aufgeklärt ist. Aus den bisherigen Erkenntnissen können ein nerval vermittelter Beginn sowie eine Endstrecke mit Beteiligung der

neuromuskulären Endplatte als sicher angenommen werden. Ein Hinweis für eine Beteiligung der vagalen Kerngebiete ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit nicht. Welche speziellen Nerven und Nervenfaserklassen beteiligt sind lässt sich nur vermuten, in der Endstrecke müssen aber die beteiligten Muskeln versorgenden Nerven enthalten sein.

### **Kritische Betrachtung und Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurden nur wenige Ableitungen am Kopf verwendet. Die komplette Standard-EEG-Ableitung würde es möglicherweise erlauben, anhand der räumlichen Verteilung genauere Hinweise auf den Ursprung der Skalpantworten zu gewinnen. Überlegenswert diesbezüglich wäre ebenso die beidseitige Untersuchung von Personen mit einseitiger Fazialislähmung oder Trigeminasläsion auf Unterschiede in der Ausprägung der Skalpantworten. Auch weitere Stimulationsorte sowie deren lokale (und systemische) Blockade könnten zusätzliche Hinweise geben.

In der topischen Blockadestudie wurde zwar der Erfolg der Blockade getestet, das jeweils applizierte Volumen EMLA-Cremé jedoch nicht erfasst, so dass es zu unterschiedlichen Mengen an Lokalanästhetikum pro Proband gekommen sein könnte. Dies wiederum könnte für die individuelle Rückkehr von Wahrnehmung und Skalpantworten verantwortlich sein. Die subkutane Blockade des Tragus gestaltete sich technisch schwierig und es könnten trotz sorgfältiger Applikation und Testung mittels Pinprick unblockierte Areale im Stimulationsbereich verblieben sein. Dies ist möglicherweise ursächlich dafür, dass in drei Teilnehmern die Skalpantworten teilweise bestehen blieben. Ebenso wurde die Elektrode in den lokalen Blockadestudien vor jeder neuen Aufnahme der Skalpantworten zur Pinpricktestung entfernt. Es besteht somit die Möglichkeit geringer Variationen des stimulierten Gebietes.

Weiterhin fehlte eine Möglichkeit zur Kontrolle der Elektrodenfeuchtigkeit, da diese zumindest einen Einfluss auf die Qualität des Stimulationsempfindens zu haben scheint. Schließlich ist noch nicht abschließend geklärt, ob die gewählten Stimulationsparameter, welche sich an vorausgegangenen Studien orientierten, und der elektrische Reiz überhaupt adäquat für das Aufzeichnen evozierter Potentiale des N. vagus sind. Neuere anatomische Untersuchungen stellen darüber hinaus den Tragus als optimalen Stimulationsort aufgrund seines geringeren Besatzes mit nervalem Gewebe generell sowie der nicht rein vagalen Innervation infrage und schlagen stattdessen die Cymba conchae vor. (33) Inwieweit die involvierten Nerven identisch mit den klinischen Wirkungen der transkutanen aurikulären Stimulation vermittelnden Nervenfasern sind, bleibt nach wie vor Gegenstand der Forschung.

## 7. Zusammenfassung

Die nichtinvasive Vagusstimulation etabliert sich zunehmend als wirkungsvolle und nebenwirkungsarme Therapieoption bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen. Ermöglicht wird dies durch die kutane Repräsentation des N. vagus im Ohr, dem Ramus auricularis nervi vagi. 2003 wurde die Möglichkeit einer diagnostischen Nutzung dieses Hautastes untersucht und nach Stimulation der Innenseite des Tragus reproduzierbar Skalpantworten aufgezeichnet, Vagus sensorisch evozierte Potentiale genannt. Jedoch wurde die Entstehung im vagalen System bzw. überhaupt die neuronale Herkunft dieser Skalpantworten nicht eindeutig belegt. Gerade im inneren Außenohr liegt eine interindividuell variable Mischinnervation aus N. vagus, N. trigeminus und zervikalem Plexus vor. Zudem können Muskelartefakte die Potentialantworten verfälschen.

In dieser Arbeit sollten die VSEP unter Ausschaltung der Muskelaktivität artefaktfrei reproduziert und weitere Untersuchungen zur Klärung von deren Herkunft durchgeführt werden. Dies beinhaltete die subkutane Blockade des Stimulationsortes mit Lidocain und NaCl-Injektion sowie die topische Blockade mit EMLA-Crème. Insgesamt wurden 31 Patienten und Probanden in 32 Sitzungen in die Auswertung eingeschlossen. In diesen Teilnehmern konnten die vorbeschriebenen Skalpantworten reproduziert werden. Bei den Teilnehmern der Relaxationsstudie verschwanden die Skalpantworten während der Vollrelaxation und kehrten nach der Erholung von dieser zuverlässig wieder zurück. In zwei Teilnehmern war vor und nach der Muskelrelaxation ein stimulationssynchrones Muskelzucken im Kopfbereich zu erkennen. Bei den meisten Teilnehmern der lokalen Blockadestudien verloren sich die Skalpantworten in der ersten Aufnahme nach der Applikation des jeweiligen Lokalanästhetikums. Die Pinpricktestung und die Wahrnehmung der Stimulation waren zu diesem Zeitpunkt im Wesentlichen negativ. Die Rückkehr der Skalpantworten unterschied sich zwischen den Teilnehmern und erfolgte bei den meisten nach der Rückkehr der Wahrnehmung. Bei drei Teilnehmern der Studie mit Lidocainblockade kehrten die Kurven im Untersuchungszeitraum nicht zurück. Nach der lokalen Injektion von NaCl blieben Kurven und Sensorik unbeeinflusst.

Aus der vorliegenden Arbeit lassen sich zwei Rückschlüsse ziehen: Der Beginn der Skalpantwort ist nerval vermittelt, dafür spricht das Verschwinden unter der lokalen Blockade. Die Endstrecke verläuft, ebenfalls nerval vermittelt, über die neuromuskuläre Endplatte, dafür spricht das Verschwinden der Antworten unter Vollrelaxation. Der Verlauf des Reflexbogens sowie die beteiligten Muskeln und daraus folgend die korrespondierenden Nerven und Nervenfaserklassen sind weiterhin unklar. Ein Hinweis für eine Beteiligung der vagalen Kerngebiete ergibt sich aus der vorliegenden Arbeit nicht.

## 8. Literatur

- (1) Groves DA, Brown VJ. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29:493-500.
- (2) Yuan H, Silberstein S. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part II. Headache. 2016;56:259-266.
- (3) George MS, Nahas Z, Borckardt JJ, Anderson B, Burns C, Kose S, Short EB. Vagus nerve stimulation for the treatment of depression and other neuropsychiatric disorders. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:63-74.
- (4) Hatton KW, McLarney JT, Pittman T, Fahy BG. Vagal nerve stimulation: overview and implications for anesthesiologists. *Anesth Analg.* 2006;103:1241-9.
- (5) Ventureyra E. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy. A new concept. *Child's Nerv Syst.* 2000;16:101-102.
- (6) Usichenko T, Hacker H, Lotze M. Transcutaneous auricular vagal nerve stimulation (taVNS) might be a mechanism behind the analgesic effects of auricular acupuncture. *Brain Stimul.* 2017;10:1042-1044.
- (7) Ruffoli R, Giorgi F, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J Chem Neuroanat.* 2011;42:288-296.
- (8) Lerman I, Hauger R, Sorkin L, Proudfoot J, Davis B, Huang A, Lam, K, Simon B, Baker D. Noninvasive transcutaneous vagus nerve stimulation decreases whole blood culture-derived cytokines and chemokines: A randomized, blinded, healthy control pilot trial. *Neuromodulation.* 2016;19:283-291.
- (9) Vonck K, Boon P, Van Roost D. Anatomical and physiological basis and mechanism of action of neurostimulation for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl.* 2007;97:321-328.
- (10) Ellrich J. Transcutaneous vagus nerve stimulation. *Eur Neurol Rev.* 2011;6:254-256.
- (11) Silberstein S, Mechtler L, Kudrow D, Calhoun A, McClure C, Saper J, Liebler E, Rubenstein Engel E, Tepper S. Non-invasive vagus nerve stimulation for the ACute Treatment of cluster headache: findings from the randomized, double-blind, sham-controlled ACT1 Study. *Headache.* 2016;56:1317-1332.
- (12) Busch V, Zeman F, Heckel A, Menne F, Ellrich J, Eichhammer P. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception - An experimental study. *Brain Stimul.* 2013;6:202-209.

- (13) Napadow V, Edwards RR, Cahalan CM et al. Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation. *Pain Med.* 2012;13:777-789.
- (14) Laqua R, Leutzow B, Wendt M, Usichenko T. Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain - A crossover placebo-controlled investigation. *Auton Neurosci.* 2014;185:120-122.
- (15) Usichenko T, Laqua R, Leutzow B, Lotze M. Preliminary findings of cerebral responses on transcutaneous vagal nerve stimulation on experimental heat pain. *Brain Imaging Behav.* 2017; 11:30-37.
- (16) Borckardt J, Kozel A, Anderson B, Walker A, George M. Vagus nerve stimulation affects pain perception in depressed adults. *Pain Res Manage.* 2005;10:9-14.
- (17) Kreuzer P, Landgrebe M, Husser O, Resch M, Schecklmann M, Geisreiter F, Poepl T, Prasser S, Hajak G, Langguth B. Transcutaneous vagus nerve stimulation: retrospective assessment of cardiac safety in a pilot study. *Front Psychiatry.* 2012;3:70. doi:10.3389/fpsyt.2012.00070. eCollection 2012.
- (18) Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93:1043-1065.
- (19) Clancy J, Mary D, Witte K, Greenwood J, Deuchars S, Deuchars J. Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity. *Brain Stimul.* 2014;7:871-877.
- (20) La Marca R, Nedeljkovic M, Yuan L, Maercker A, Ehlert U. Effects of auricular electrical stimulation on vagal activity in healthy men: evidence from a three-armed randomized trial. *Clin Sci (Lond).* 2010;118:537-546.
- (21) De Couck M, Cserjesi R, Caers R, Zijlstra W, Widjaja D, Wolf N, Luminet O, Ellrich J, Gidron Y. Effects of short and prolonged transcutaneous vagus nerve stimulation on heart rate variability in healthy subjects. *Auton Neurosci.* 2017;203:88-96.
- (22) Weise D, Adamidis M, Pizzolato F, Rumpf JJ, Fricke C, Classen J. Assessment of brainstem function with auricular branch of vagus nerve stimulation in Parkinson's disease. *PLoS One.* doi: 10.1371/journal.pone.0120786, 2015.
- (23) Antonino D, Teixeira A, Maia-Lopes P, Souza M, Sabino-Carvalho J, Murray A, Deuchars J, Vianna L. Non-invasive vagus nerve stimulation acutely improves spontaneous cardiac



- baroreflex sensitivity in healthy young men: A randomized placebo-controlled trial. *Brain Stimul.* 2017;10:875-881.
- (24) Yuen A, Sander J. Can natural ways to stimulate the vagus improve seizure control? *Epilepsy Behav.* 2017;67:105–110.
- (25) Bohning D, Lomarev M, Denslow S, Nahas Z, Shastri A, George M. Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI. *Invest Radiol.* 2001;36:470-479.
- (26) Nahas Z, Teneback C, Chae J, Mu Q, Molnar C, Kozel F, Walker J, Anderson B, Koola J, Kose S, Lomarev M, Bohning D, George M. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology.* 2007;32:1649-1660.
- (27) Narayanan J, Watts R, Haddad N, Labar D, Li P, Filippi C. Cerebral activation during vagus nerve stimulation: a functional MR study. *Epilepsia.* 2002;43:1509-1514.
- (28) Frangos E, Komisaruk B. Access to vagal projections via cutaneous electrical stimulation of the neck: fMRI evidence in healthy humans. *Brain Stimul.* 2017;10:19-27.
- (29) Kraus T, Hösl K, Kiess O, Schnaze A, Kornhuber J, Forster C. BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation. *J Neural Transm.* 2007;114:1485-1493.
- (30) Kraus T, Kiess O, Hösl K, Terekhin P, Kornhuber J, Forster C. CNS BOLD fMRI effects of sham-controlled transcutaneous electrical nerve stimulation in the left outer auditory canal - A pilot study. *Brain Stimul.* 2013;6:798-804.
- (31) Dietrich S, Smith J, Scherzinger C, Hofmann-Preiß K, Freitag T, Eisenkolb A, Ringler R. A novel transcutaneous vagus nerve stimulation leads to brainstem and cerebral activations measured by functional MRI. *Biomed Tech.* 2008;53:104-111.
- (32) Frangos E, Ellrich J, Komisaruk B. Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans. *Brain Stimul.* 2015;8:624-636.
- (33) Yakunina N, Kim S, Nam E. Optimization of transcutaneous vagus nerve stimulation using functional MRI. *Neuromodulation.* 2017;20:290-300.
- (34) Stefan H, Kreiselmeyer G, Kerling F, Kurzbuch K, Rauch C, Heers M, Kasper B, Hammen T, Rzonsa M, Pauli E, Ellrich J, Graf W, Hopfengärtner R. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial. *Epilepsia.* 2012;53:e115-e118.
- (35) Bauer S, Baier H, Baumgartner C, Bohlmann K, Fauser S, Graf W, Hillenbrand B, Hirsch M, Last C, Lerche H, Mayer T, Schulze-Bonhage A, Steinhoff B, Weber Y, Hartlep A, Rosenow F,

- Hamer H. Transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) for treatment of drug-resistant epilepsy: a randomized, double-blind clinical trial (cMPsE02). *Brain Stimul.* 2016;9:356-363.
- (36) Hein E, Nowak M, Kiess O, Biermann T, Bayerlein K, Kornhuber J, Kraus T. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients: a randomized controlled pilot study. *J Neural Transm.* 2013;120:821–827.
- (37) Cimpianu C, Strube W, Falkai P, Palm U, Hasan A. Vagus nerve stimulation in psychiatry: a systematic review of the available evidence. *J Neural Transm.* 2017;124:145-158.
- (38) Straube A, Ellrich J, Eren O, Blum B, Ruscheweyh R. Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache Pain.* 2015;16:543. doi:10.1186/s10194-015-0543-3.
- (39) Jin Y, Kong J. Transcutaneous vagus nerve stimulation: A promising method for treatment of Autism Spectrum Disorders. *Front Neurosci.* 2017;10:609. doi:10.3389/fnins.2016.00609.
- (40) Zamotrinsky A, Kondratiev B, de Jong J. Vagal neurostimulation in patients with coronary artery disease. *Auton Neurosci.* 2001;88:109-116.
- (41) Yuan H, Silberstein S. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part III. Headache. 2016;56:479-490.
- (42) Hou P, Hsu H, Lin Y, Tang N, Cheng C, Hsieh C. The history, mechanism and clinical application of auricular therapy in Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015; Article ID 495684, 13 pages. doi: 10.1155/2015/495684.
- (43) Ogal H, Kolster B, Gleditsch J. Ohrakupunktur für Praktiker - Grundlagen, Praxis, Indikationen. Karl F. Haug Verlag Stuttgart, 2., unveränderte Auflage 2011. Kapitel Praxis - Punktsuche S. 36-40.
- (44) Usichenko T, Lysenyuk V, Groth M, Pavlovic D. Detection of ear acupuncture points by measuring the electrical skin resistance in patients before, during and after orthopedic surgery performed under general anesthesia. *Acupunct Electrother Res.* 2003;28:167-73.
- (45) Usichenko T, Kuchling S, Witstruck T, Pavlovic D, Zach M, Hofer A, Merk H, Lehmann C, Wendt M. Auricular acupuncture for pain relief after ambulatory knee surgery: a randomized trial. *CMAJ.* 2007;176:179-183.
- (46) Usichenko T, Dinse M, Hermsen M, Witstruck T, Pavlovic D, Lehmann C. Auricular acupuncture for pain relief after total hip arthroplasty - A randomized controlled study. *Pain.* 2005;114:320-327.

- (47) Usichenko T, Lehmann C, Ernst E. Auricular acupuncture for postoperative pain control: a systematic review of randomised clinical trials. *Anaesthesia*. 2008;63:1343-1348.
- (48) Karst M, Winterhalter M, Münte S, Francki B, Hondronikos A, Eckhardt A, Hoy L, Buhck H, Bernateck M, Fink M. Auricular acupuncture for dental anxiety: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*. 2007;104:295-300.
- (49) Wang S, Maranets I, Weinberg M, Caldwell-Andrews A, Kain Z. Parental auricular acupuncture as an adjunct for parental presence during induction of anesthesia. *Anesthesiology*. 2004;100:1399-1404.
- (50) Klausenitz C, Hacker H, Hesse T, Kohlmann T, Endlich K, Hahnenkamp K, Usichenko T. Auricular acupuncture for exam anxiety in medical students - A randomized crossover investigation. *PloS One*. 2016;11:e0168338.
- (51) Fallgatter A, Neuhauser B, Herrmann M, Ehlis A, Wagener A, Scheuerpflug P, Reiners K, Riederer P. Far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation *J Neural Transm*. 2003;110:1437-1443.
- (52) Polak T, Ehlis A, Langer J, Plichta M, Metzger F, Ringel T, Fallgatter A. Non-invasive measurement of vagus activity in the brain stem - A methodological progress towards earlier diagnosis of dementias? *J Neural Transm*. 2007;114:613-619.
- (53) Weise D, Adamidis M, Pizzolato F, Claßen J. Comparison of vagus sensory evoked potentials (VSEP) and auditory evoked potentials (AEP) in healthy subjects. *Klin Neurophysiol*. 2010;41 - ID67, doi: 10.1055/s-0030-1250896. Abstract/Kongressbeitrag
- (54) Fallgatter A, Ehlis A, Ringel T, Herrmann M. Age effect on far field potentials from the brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation. *Int J Psychophysiol*. 2005;56:37-43.
- (55) Polak T, Dresler T, Zeller J, Warrings B, Scheuerpflug P, Fallgatter A, Deckert J, metzger F. Vagus somatosensory evoked potentials are delayed in Alzheimer's disease, but not in major depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;264:263-267.
- (56) Metzger F, Polak T, Aghazadeh Y, Ehlis A, Hagen K, Fallgatter A. Vagus somatosensory evoked potentials - A possibility for diagnostic improvement in patients with mild cognitive impairment? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;33:289-296.
- (57) Polak T, Weise D, Metzger F, Ehlis A, Langer J, Schramm A, Fallgatter A, Classen J. Vagus nerve somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2011;258:2276-2277.
- (58) Polak T, Zeller D, Fallgatter A, Metzger F. Vagus somatosensory-evoked potentials are prolonged in patients with multiple sclerosis with brainstem involvement. *NeuroReport*. 2013;24:251-253.

- (59) Polak T, Markulin F, Ehlis A, Metzger F, Langer J, Ringel T, Fallgatter A. Auricular vagus somatosensory evoked potentials in vascular dementia. *J Neural Transm.* 2009;116:473-477.
- (60) Polak T, Markulin F, Ehlis A-C, Langer JBM, Ringel TM, Fallgatter AJ. Far field potentials from brain stem after transcutaneous vagus nerve stimulation: optimization of stimulation and recording parameters *J Neural Transm.* 2009;116:1237-1242.
- (61) Hagen K, Ehlis A, Schneider S, Haeussinger F, Fallgatter A, Metzger F. Influence of different stimulation parameters on the somatosensory evoked potentials of the nervus vagus - How varied stimulation parameters affect VSEP. *J Clin Neurophysiol.* 2014;31:143-148.
- (62) Fallgatter A, Polak T, Richter M, Baehne C, Plichta M, Scheuerpflug P, Ehlis A. Evozierte Potentiale der Vagus-Kerngebiete im Hirnstamm. Eine neue diagnostische Methode in der Neuropsychiatrie? *Nervenheilkunde.* 2006;25:669-673.
- (63) Berthoud HR, Neuhuber WL. Functional and chemical anatomy of the afferent vagal system. *Auton Neurosci.* 2000;85:1-17.
- (64) Jänig W. Neurobiology of visceral afferent neurons: neuroanatomy, functions, organ regulations and sensations. *Biol Psychol.* 1996;42:29-51.
- (65) Hoffman H, Kuntz A. Vagus nerve components. *Anat Rec.* 1957;127:551-567.
- (66) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas der Anatomie Hals und Innere Organe. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage 2005. Kapitel 2.5 Hirnnerven und vegetatives Nervensystem am Hals S. 18-19; Kapitel 5.1 Übersicht S. 140-141; Kapitel 5.2 Innervation von Oesophagus, Trachea und Bronchialbaum S. 142-143.
- (67) Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Prometheus LernAtlas der Anatomie Kopf- und Neuroanatomie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 1. Auflage 2006. Kapitel 2.1 Mimische Muskulatur: Überblick S. 44-45 (Abb. B), Kapitel 2.3 Kaumsukeln: Überblick und oberflächliche Muskeln S. 48-49, Kapitel 4.11 Nervus vagus (X) S. 86-87.
- (68) Trepel M. Neuroanatomie Struktur und Funktion. Urban & Fischer Verlag München, 3. Auflage 2004. Kapitel 5.2.10 Kerne des N. vagus S. 120, S. 122.
- (69) Yuan H, Silberstein S. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part I. Headache. 2016;56:71-78.
- (70) Tekdemir I, Aslan A, Elhan A. A clinico-anatomic study of the auricular branch of the vagus nerve and Arnold's ear-cough reflex. *Surg Radiol Anat.* 1998;20:253-257.
- (71) Gupta D, Verma S, Vishwakarma S. Anatomic basis of Arnold's ear-cough reflex *Surg Radiol Anat.* 1986;8:217-220.

- (72) Fanghänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R (Hrsg.). Waldeyer Anatomie des Menschen. de Gruyter Verlag Berlin, 17. Auflage 2003. Kapitel 4.12.1. Hirnnerven, Kopfnerven, Nn. capitales 10. N. vagus, N. X S. 264-265, Fanghänel J unter Mitarbeit von Giebel J, Koppe T, Mieke B, Splieth C, Kocher T, Weingärtner J, Kubein-Meesenburg D.
- (73) Nomura S, Mizuno N. Central distribution of primary afferent fibers in the Arnold's nerve (the auricular branch of the vagus nerve): a transganglionic HRP study in the cat. Brain Res. 1984;292:199-205.
- (74) Chien C, Shieh J, Liao M, Ling E, Wen C. Neuronal connections between the auricular skin and the sympathetic pre- and postganglionic neurons of the dog as studied by using pseudorabies virus. Neurosci Res. 1998;30:169-175.
- (75) Nihashi T, Kakigi R, Okada T, Sadato N, Kashikura K, Kajita Y, Yoshida J. Functional magnetic resonance imaging evidence for a representation of the ear in human primary somatosensory cortex: comparison with magnetoencephalography study. Neuroimage. 2002;17:1217-1226.
- (76) Safi S, Ellrich J, Neuhuber W. Myelinated axons in the auricular branch of the human vagus nerve. Anat Rec. 2016;299:1184-1191.
- (77) Peuker E. Wissenschaftliche Grundlagen der Ohrakupunktur. Dt Ztschr f Akup. 2003;46:6-13.
- (78) Peuker E, Filler T. The nerve supply of the human auricle. Clin Anat. 2002;15:35-37.
- (79) Fay T. Observations and results from intracranial section of the glossopharyngeus and vagus nerve in man. J Neurol Psychopathol. 1927;8:110-123.
- (80) Bermejo P, López M, Larraya I, Chamorro J, Cobo J, Ordóñez S, Vega J. Innervation of the human cavum conchae and auditory canal: anatomical basis for transcutaneous auricular nerve stimulation. Biomed Res Int. 2017;2017:7830919.
- (81) Stöhr M, Dichgans J, Buettner U, Hess C. Evozierte Potentiale SEP - VEP - AEP - EKP - MEP. Springer Verlag Heidelberg, 4., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2005. Kapitel 1.1 Einleitung S.2, Kapitel 1.2 Physiologie der Impulsleitung S. 2-4, Kapitel 1.4. Nahfeld- und Fernfeldaktivität S. 14-16, Stöhr M.
- (82) Jörg J, Hielscher H (Hrsg.) Evozierte Potentiale in Klinik und Praxis. Eine Einführung in VEP, SEP, AEP, MEP, P300 und PAP. Springer Verlag Berlin, 4., überarbeitete Auflage 1997. Kapitel 1 Physiologische Grundlagen evozierter Potentiale S.1-14, Eysel U, Kapitel 2 Technische Voraussetzungen zur Ableitung evozierter Potentiale S. 15-23, Scholz K, Schwalen S.
- (83) Banoub M, Tetzlaff J, Schubert A. Pharmacologic and physiologic influences affecting sensory evoked potentials: implications for perioperative monitoring. Anesthesiology. 2003;99:716-737.

- (84) Leandri M, Parodi C, Zattoni J, Favale E. Subcortical and cortical responses following infraorbital nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987;66:253-262.
- (85) Hammond E, Uthman B, Reid S, Wilder B. Electrophysiologic studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: II. Evoked potentials. *Epilepsia*. 1992;33:1021-1028.
- (86) Sloan T. Nondepolarizing neuromuscular blockade does not alter sensory evoked potentials. *J Clin Monitor Comput*. 1994;10:4-10.
- (87) Jasper H. The ten twenty electrode system of the international federation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958;10:371-375.
- (88) Johansen J. Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006;20:81-99.
- (89) Striebel H. Die Anästhesie Band I. Schattauer Verlag Stuttgart, 2. Auflage 2002. Kapitel 5.3.4 Nicht depolarisierende Muskelrelaxantien-Wirkungsweise S. 172-173, Kapitel 8.3.2 Grundlagen S. 288-300; Kapitel 14.1.2 Wirkmechanismus S. 352-355, Kapitel 14.1.4 Pharmakodynamische Eigenschaften S. 357-359, Kapitel 15.1 Physiologische Grundlagen S. 374-376, Kapitel 16.2.1 Oberflächenanästhesie S. 386-387, Kapitel 15.2.2 Periphere elektrische Nervenstimulation S. 377-379.
- (90) Usami K, Kawai K, Sonoo M, Saito N. Scalp-recorded evoked potentials as a marker for afferent nerve impulse in clinical vagus nerve stimulation. *Brain Stimulation*. 2013;6:615-623.
- (91) Nonis R, D'Ostilio K, Schoenen J, Magis D. Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia*. 2017;37:1285-1293.
- (92) Kumar M, Chawla R, Goyal M. Topical anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31:450-456.
- (93) Van Aken H, Wulf H (Hrsg.). Lokalanästhesie, Regionalanästhesie, Regionale Schmerztherapie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage 2010. Kapitel 2.1. Physiologische Grundlagen des Schmerzes S. 10-30, Pogatzki-Zahn E, Treede R; Kapitel 3.3 Pharmakologie der Lokalanästhetika S. 60-80, Graf B, Niesel H.
- (94) Neuburger M, Gültlinger O, Åss B, Büttner J, Kaiser H. Einfluss der Blockade mit Lokalanästhetika auf die Stimulierbarkeit eines Nerven mit der peripheren Nervenstimulation. *Anaesthesist*. 2005;54:575-577.
- (95) Klinker R, Pape H, Silbernagl S (Hrsg.). Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 5., komplett überarbeitete Auflage 2005. Kapitel 19.5 Reizverarbeitung in neuronalen Netzwerken

- S. 619-624, Klinker R; Kapitel 20.2 Mechanische Oberflächensensibilität S. 628-634, Meßlinger K.
- (96) Leandri M, Parodi CI, Favale E. Early evoked potentials detected from the scalp of man following infraorbital nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1985;62:99-107.
  - (97) Leandri M, Campbell J. Origin of early waves evoked by infraorbital nerve stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;65:13-19.
  - (98) Stechison M. The trigeminal evoked potential: Part II. Intraoperative recording of short-latency responses. Clinical study. *Neurosurgery.* 1993;33:639-644.
  - (99) Rödel R. Zentralnervös evozierte Potentiale bei peripherer antidromer Reizung des N. facialis. *Laryngo-Rhino-Otol.* 1997;76:660-662.
  - (100) Leutzow B, Nowak A, Usichenko T. On the Origin of Scalp Responses - A Comment on the Letter of Polak et al. *Brain Stimul.* 2014;7:625-626.
  - (101) am Esch J, Bause H, Kochs E, Scholz J, Standl T, Werner C, Alexander A (Hrsg.). *Anästhesie.* Thieme Verlagsgruppe Stuttgart, 3. Auflage 2007. Kapitel 4.3. Iontophorese S. 295-295.
  - (102) Kramme R (Hrsg.). *Medizintechnik: Verfahren - Systeme - Informationsverarbeitung.* Springer Verlag Berlin, 4. Auflage 2006. Kapitel 32.2.1 Bioelektrische und -thermische Wirkungen am Gewebe S. 568-570, Hug B, Haag R; Kapitel 37.3.3 Stromformen der Elektrotherapie S 657-661, Wenk W.
  - (103) Ziegenfuß T. *Notfallmedizin.* Springer Verlag Berlin, 6. Auflage 2014. Kapitel 19.3 Elektrounfälle S. 469-472.
  - (104) Wellach I. *Praxisbuch EEG: Grundlagen, Befundung, Beurteilung und differenzialdiagnostische Abgrenzung.* Thieme Verlag Stuttgart, 2., überarbeitete Auflage 2015. Kapitel 2 Elektrophysiologische Grundlagen, S. 17-26.

## **9. Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, Bianca Emilie Leutzow, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift



## 10. Publikationen

### Erstautor:

Leutzow B, Lange J, Gibb A, Schroeder H, Nowak A, Wendt M, Usichenko TI. Vagal sensory evoked potentials disappear under the neuromuscular block - an experimental study. *Brain Stimul.* 2013;6:812-6.

Leutzow B, Nowak A, Usichenko T. On the origin of scalp responses - a comment on the letter of Polak et al. *Brain Stimul.* 2014;7:625-6.

### Weitere:

Usichenko T, Leutzow B, Kropf F. Electroacupuncture interferes with bispectral index monitoring. *Acupunct Med.* 2012;30:362-3.

Laqua R, Leutzow B, Wendt M, Usichenko T. Transcutaneous vagal nerve stimulation may elicit anti- and pro-nociceptive effects under experimentally-induced pain - a crossover placebo-controlled investigation. *Auton Neurosci.* 2014;185:120-2.

Usichenko T, Laqua R, Leutzow B, Lotze M. Preliminary findings of cerebral responses on transcutaneous vagal nerve stimulation on experimental heat pain. *Brain Imaging Behav.* 2017;11:30-37.

Partyla T, Hacker H, Edinger H, Leutzow B, Lange J, Usichenko T. Remote effects of electromagnetic millimeter waves on experimentally induced cold pain: a double-blinded crossover investigation in healthy volunteers. *Anesth Analg.* 2017;124:980-985.

### Vorträge:

XV. ICMART Kongress, Den Haag 2011

Investigation on the origin of far field short latency potentials evoked from auricular acupuncture points

2. Vortragspreis

### Poster:

DGPPN-Kongress 2010,P-023 Postersitzung Topic 12: Bildgebung, Neuropsychologie, Neuropsychologie; Bildgebung 3, Vorsitz: D. Leube, Marburg

006 Effect of neuromuscular block on far field short latency potentials evoked from the inner side of the tragus

## **11. Danksagung**

Für meine Doktorarbeit schulde ich vielen Menschen einen herzlichen Dank.

Ganz besonders möchte ich Herrn Prof. Dr. Usichenko für das interessante Promotionsthema, aufschlussreiche Gespräche und immer wieder motivierende Worte danken.

Mein Dank gilt weiterhin der Klinik für Anästhesiologie der Universitätsmedizin Greifswald, Herrn Prof. em. Dr. Wendt und Herrn Prof. Dr. Hahnenkamp für die Ermöglichung der Untersuchungen durch die Bereitstellung der technischen und materiellen Voraussetzungen.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei allen Teilnehmern der Studie und den Voruntersuchungen, der Arbeitsgruppe von Prof. Usichenko sowie meiner Familie und meinen Freunden für ihre Geduld, bereitwillige Unterstützung und hilfreichen Tipps bedanken.